

JP2001342187

Publication Title:

AMIDE-BASED TRIAZOLE COMPOUND

Abstract:

Abstract of JP2001342187

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an amide-based triazole compound having excellent antifungal activity. **SOLUTION:** This compound is represented by formula (I) [Ar1 is a phenyl group or the like; Ar2 is a phenylene group or the like; X is a sulfur atom or a methylene group; R is a hydrogen atom or a 1-3C alkyl group; R2 is a hydrogen atom or a 1-3C alkyl group; R3 is a substitutable 6-10C aryl group or the like], its pharmacologically acceptable prodrug or its salt. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-342187

(P2001-342187A)

(43) 公開日 平成13年12月11日 (2001.12.11)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード(参考)

C 0 7 D 405/10

C 0 7 D 405/10

4 C 0 6 3

A 6 1 K 31/4196

A 6 1 K 31/4196

4 C 0 8 6

31/427

31/427

31/428

31/428

31/4439

31/4439

審査請求 未請求 請求項の数17 O L (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-87407(P2001-87407)

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(22) 出願日 平成13年3月26日(2001.3.26)

(72) 発明者 内田 琢也

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(31) 優先権主張番号 特願2000-86943(P2000-86943)

(72) 発明者 鴻巣 俊之

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(32) 優先日 平成12年3月27日(2000.3.27)

(74) 代理人 100081400

弁理士 大野 彰夫 (外1名)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

最終頁に続く

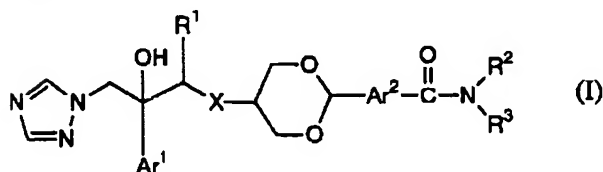
(54) 【発明の名称】 アミド系トリアゾール化合物

(57) 【要約】

【課題】優れた抗真菌活性を有するアミド系トリアゾール化合物を提供する。

【解決手段】式(I)

【化1】

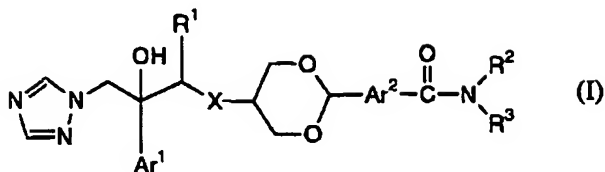


[式中、Ar¹はフェニル基等、Ar²はフェニレン基等、Xはイオウ原子又はメチレン基、R¹は水素原子又はC1-3アルキル基、R²は水素原子又はC1-3アルキル基、R³は置換可C6-10アリール基等を示す。]で表わされる化合物又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(I)

【化1】



[式中、Ar¹はフェニル基又は1乃至3個の置換基を有するフェニル基（該置換基はハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を示す。）を示し、Ar²はフェニレン基、1若しくは2個の置換基を有するフェニレン基（該置換基はフッ素原子若しくは塩素原子を示す。）、ナフチレン基又は1若しくは2個の置換基を有するナフチレン基（該置換基はフッ素原子若しくは塩素原子を示す。）を示し、Xはイオウ原子又はメチレン基を示し、R¹は水素原子又はC1-3アルキル基を示し、R²は水素原子又はC1-3アルキル基を示し、R³はC6-10アリール基、置換基群Aより選択される1乃至5個の置換基を有するC6-10アリール基、ヘテロアリール基、置換基群Aより選択される1若しくは2個の置換基を有するヘテロアリール基、C7-14アラルキル基又は置換基群Aより選択される1乃至5個の置換基を有するC7-14アラルキル基を示し、置換基群Aは、C1-6アルキル基、1乃至5個の置換基を有するC1-6アルキル基（該置換基はハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくはC1-6アルコキシ基を示す。）、C1-6アルコキシ基、1乃至5個の置換基を有するC1-6アルコキシ基（該置換基はハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくはC1-6アルコキシ基を示す。）、C1-6アルカノイル基、1乃至5個の置換基を有するC2-6アルカノイル基（該置換基はハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくはC1-6アルコキシ基を示す。）、C1-6アルカノイルオキシ基、1乃至5個の置換基を有するC2-6アルカノイルオキシ基（該置換基はハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくはC1-6アルコキシ基を示す。）、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、メルカプト基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、式-S(O)_nR⁴で表される基[R⁴はC1-6アルキル基又は1乃至5個の置換基を有するC1-6アルキル基（該置換基はハロゲン原子を示す。）を示し、nは0、1又は2を示す。]、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、C3-6シクロアルキル基又は（C3-6シクロアルキル）C1-6アルキル基を示す。]で表されるアミド系トリアゾール化合物又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩。

【請求項2】請求項1において、

Ar¹が1又は2個の置換基を有するフェニル基（該置換基はフッ素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基を

示す。）であるアミド系トリアゾール化合物又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩。

【請求項3】請求項1において、

Ar¹が2, 4-ジフルオロフェニル基であるアミド系トリアゾール化合物又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩。

【請求項4】請求項1乃至請求項3から選択されるいずれか1項において、

Ar²が1, 4-フェニレン基であるアミド系トリアゾール化合物又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩。

【請求項5】請求項1乃至請求項4から選択されるいずれか1項において、

Xがイオウ原子であるアミド系トリアゾール化合物又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩。

【請求項6】請求項1乃至請求項4から選択されるいずれか1項において、

Xがメチレン基であるアミド系トリアゾール化合物又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩。

【請求項7】請求項1乃至請求項6から選択されるいずれか1項において、

R¹がC1-3アルキル基であるアミド系トリアゾール化合物又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩。

【請求項8】請求項1乃至請求項6から選択されるいずれか1項において、

R¹がメチル基であるアミド系トリアゾール化合物又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩。

【請求項9】請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか1項において、

R²が水素原子であるアミド系トリアゾール化合物又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩。

【請求項10】請求項1乃至請求項9から選択されるいずれか1項において、

R³が6乃至10員アリール基又は置換基群Aより選択される1乃至5個の置換基を有する6乃至10員アリール基であるアミド系トリアゾール化合物又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩。

【請求項11】請求項1乃至請求項9から選択されるいずれか1項において、

R³が置換基群Aより選択される1乃至5個の置換基を有するフェニル基又は無置換のフェニル基であるアミド系トリアゾール化合物又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩。

【請求項12】請求項1乃至請求項9から選択されるいずれか1項において、

R³がヘテロアリール基又は置換基群Aより選択される1若しくは2個の置換基を有するヘテロアリール基であるアミド系トリアゾール化合物又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩。

【請求項13】請求項1乃至請求項9から選択されるいずれか1項において、

R³がベンジル基又は置換基群Aより選択される1若しくは2個の置換基を有するヘテロアリアル基であるアミド系トリアゾール化合物又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩。

【請求項14】請求項1乃至請求項13から選択されるいずれか1項において、

置換基群Aが、C1-6アルキル基、1乃至4個の置換基を有するC1-6アルキル基（該置換基はハロゲン原子、水酸基若しくはシアノ基を示す。）、C1-6アルコキシ基、1乃至5個の置換基を有するC1-6アルコキシ基（該置換基はハロゲン原子、水酸基若しくはシアノ基を示す。）、C1-6アルカノイル基、1乃至4個の置換基を有するC2-6アルカノイル基（該置換基はハロゲン原子、水酸基若しくはシアノ基を示す。）、C1-6アルカノイルオキシ基、1乃至4個の置換基を有するC2-6アルカノイルオキシ基（該置換基はハロゲン原子、水酸基若しくはシアノ基を示す。）、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基及び式-S(O)_nR⁴で表される基[R⁴はC1-6アルキル基又は1乃至5個の置換基を有するC1-6アルキル基（該置換基はハロゲン原子を示す。）を示し、nは0、1または2を示す。]からなる置換基群A1であるアミド系トリアゾール化合物又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩。

【請求項15】請求項1乃至請求項13から選択されるいずれか1項において、

置換基群Aが、C1-3アルキル基、1乃至4個の置換基を有するC1-4アルキル基（該置換基はフッ素原子、塩素原子、水酸基若しくはシアノ基を示す。）、C1-3アルコキシ基、1乃至5個の置換基を有するC1-4アルコキシ基（該置換基はフッ素原子、塩素原子若しくは水酸基を示す。）、C1-3アルカノイル基、1乃至3個の置換基を有するC2-4アルカノイル基（該置換基はフッ素原子若しくは水酸基を示す。）、C1-3アルカノイルオキシ基、1乃至4個の置換基を有するC2-6アルカノイルオキシ基（該置換基は水酸基を示す。）、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基及び式-S(O)_nR⁴で表される基[R⁴はC1-3アルキル基又は1乃至5個の置換基を有するC1-3アルキル基（該置換基はフッ素原子を示す。）を示し、nは0、1または2を示す。]からなる置換基群A2であるアミド系トリアゾール化合物又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩。

【請求項16】請求項1乃至請求項13から選択されるいずれか1項において、

置換基群Aが、メチル基、トリフルオロメチル基、シアノメチル基、トリフルオロメトキシ基、テトラフルオロ

プロボキシ基、アセチル基、アセトキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、水酸基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、トリフルオロメチルチオ基、メタンスルホニル基及びトリフルオロメタンスルホニル基からなる置換基群A3であるアミド系トリアゾール化合物又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩。

【請求項17】4'-シアノ-4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]ベンズアニリド、4'-シアノ-4-[トランス-5-[(2S, 3R)-3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1, 3-ジオキサン-2-イル]ベンズアニリド、4'-クロロ-4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]ベンズアニリド、4'-クロロ-4-[トランス-5-[(2S, 3R)-3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1, 3-ジオキサン-2-イル]ベンズアニリド又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、優れた抗真菌活性を有するアミド系トリアゾール化合物又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩、及びこれらを有効成分として含有する医薬（特に抗真菌剤）に関する。

【0002】

【従来技術】人又は動物の真菌感染症を治療する薬物として種々のトリアゾール系化合物が知られているが、現在最も多く使用されている化合物のひとつとしてフルコナゾールを挙げることができる。しかし、臨床の場ではフルコナゾールの活性が及ばない真菌による感染症も問題とされており、さらに優れた抗真菌活性を有する化合物が求められている。

【0003】特開平8-333350号公報、特開平10-279567号公報及び特開平11-80135号公報には、それぞれ本発明と類似の構造を有するトリアゾール系化合物が記載されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は更に優れた抗真菌活性を有する化合物を見い出すべく鋭意検討し、本発明の式(1)を有する化合物（以下、化合物

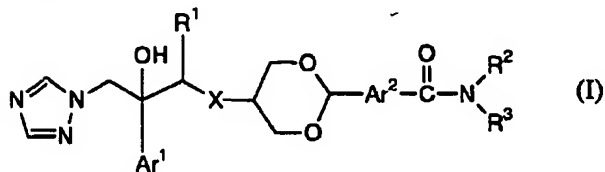
(I) という。) 及びその薬理上許容されるプロドラッグ並びにそれらの薬理上許容される塩が優れた抗真菌活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、(1) 一般式 (I)

【0006】

【化2】



【0007】[式中、Ar¹はフェニル基又は1乃至3個の置換基を有するフェニル基(該置換基はハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を示す。)を示し、Ar²はフェニレン基、1若しくは2個の置換基を有するフェニレン基(該置換基はフッ素原子若しくは塩素原子を示す。)、ナフチレン基又は1若しくは2個の置換基を有するナフチレン基(該置換基はフッ素原子若しくは塩素原子を示す。)を示し、Xはイオウ原子又はメチレン基を示し、R¹は水素原子又はC1-3アルキル基を示し、R²は水素原子又はC1-3アルキル基を示し、R³はC6-10アリール基、置換基群Aより選択される1乃至5個の置換基を有するC6-10アリール基、ヘテロアリール基、置換基群Aより選択される1若しくは2個の置換基を有するヘテロアリール基、C7-14アラルキル基又は置換基群Aより選択される1乃至5個の置換基を有するC7-14アラルキル基を示し、置換基群Aは、C1-6アルキル基、1乃至5個の置換基を有するC1-6アルキル基(該置換基はハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくはC1-6アルコキシ基を示す。)、C1-6アルコキシ基、1乃至5個の置換基を有するC1-6アルコキシ基(該置換基はハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくはC1-6アルコキシ基を示す。)、C1-6アルカノイル基、1乃至5個の置換基を有するC2-6アルカノイル基(該置換基はハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくはC1-6アルコキシ基を示す。)、C1-6アルカノイルオキシ基、1乃至5個の置換基を有するC2-6アルカノイルオキシ基(該置換基はハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくはC1-6アルコキシ基を示す。)、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、メルカプト基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、式-S(O)_nR⁴で表される基[R⁴はC1-6アルキル基又は1乃至5個の置換基を有するC1-6アルキル基(該置換基はハロゲン原子を示す。)を示し、nは0、1又は2を示す。]、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、C3-

6シクロアルキル基又は(C3-6シクロアルキル)C1-6アルキル基を示す。]で表されるアミド系トリアゾール化合物又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩及び(2)(1)記載のアミド系トリアゾール化合物又はその薬理上許容されるプロドラッグ若しくはその塩を有効成分として含有する医薬に関する。

【0008】上記において、Ar¹の置換基及び置換基群Aの定義において「ハロゲン原子」は、例えば、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子を示し、好適にはフッ素又は塩素原子であり、最も好適にはフッ素原子である。

【0009】R¹及びR²の定義において「C1-3アルキル基」は、炭素数1乃至3個の直鎖又は分枝状アルキル基を示し、例えば、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピル基を挙げることができ、好適にはメチル又はエチル基であり、最も好適にはメチル基である。

【0010】R³の定義において「C6-10アリール基」は、炭素数6乃至10個の芳香族炭化水素基を示し、例えば、フェニル、インデニル又はナフチル基を挙げることができ、好適にはフェニル基である。

【0011】R³の定義において「ヘテロアリール基」は、単環性芳香族複素環基又は縮合芳香族複素環基を示す。ここで、「単環性芳香族複素環基」は、窒素、酸素又は硫黄原子を1乃至4個有する5乃至6員芳香族複素環基を示し、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル又はピラジリル基を挙げることができ、好適にはピリジリル又はチアゾリルである。「縮合芳香族複素環基」は、窒素、酸素若しくは硫黄原子を1乃至4個有する5乃至6員芳香族複素環基が1又は2個のベンゼン環又は窒素、酸素若しくは硫黄原子を1乃至4個有する5乃至6員芳香族複素環基と縮環して形成した複素環基を示し、例えば、イソベンゾフランニル、クロメニル、キサントニル、フェノキサチニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、イソインドリニル又はベンゾチアゾリルを挙げることができ、好適にはベンゾチアゾリルである。

【0012】「ヘテロアリール基」として好適には、「窒素、酸素若しくは硫黄原子を1乃至2個有する5乃至6員芳香族複素環基」又は「窒素、酸素若しくは硫黄原子を1乃至2個有する5乃至6員芳香族複素環基がベンゼン環と縮環して形成した二環性複素環基」であり、更に好適には、フリル、チエニル、ピリジリル、イソオキサゾリル、チアゾリル基又はベンゾチアゾリル基であり、最も好適にはピリジリル、チアゾリル基又はベンゾチアゾリル基である。

【0013】R³の定義において「C7-14アラルキ

ル基」は、C6-10アリール基で置換されたC1-4アルキル基を示す。ここで「C6-10アリール基」は前述と同意義であり、「C1-4アルキル基」は、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝状アルキル基を示し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又は π -ブチル基を挙げることができ、これらのうち好適にはメチル又はエチル基であり、最も好適にはメチル基である。「C7-14アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ナフチルメチル、ナフチルエチル又はナフチルブチル基等を挙げることができ、これらのうち好適にはベンジル又はフェネチル基であり、更に好適にはベンジル基である。

【0014】尚、R³の定義における「C6-10アリール基」、及び「C7-14アラルキル基」のアリール環は、置換基群Aから選ばれる同一又は異なる置換基1乃至5個で置換されていてもよく、「ヘテロアリール基」は置換基群Aから選ばれる同一又は異なる置換基1又は2個で置換されていてもよい。

【0015】置換基群Aの定義において「C1-6アルキル基」(R⁴の定義におけるものを除く。)は、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝状アルキル基を示し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 π -ブチル、 π -ブチル、ペンチル又はヘキシル基等を挙げることができる。「C1-6アルキル基」として好適には炭素数1乃至3個のアルキル基であり、更に好適にはメチル基である。

【0016】置換基群Aの定義において「1乃至5個の置換基を有するC1-6アルキル基(該置換基はハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくはC1-6アルコキシ基を示す。)」は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくはC1-6アルコキシ基1乃至5個で置換された炭素数1乃至6個の直鎖または分枝状アルキル基を示し、例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、クロロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチル、テトラクロロエチル、クロロプロピル、クロロブチル、クロロペンチル、クロロヘキシル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、テトラフルオロプロピル、ペンタフルオロプロピル、ペンタフルオロブチル、ペンタフルオロペンチル、ペンタフルオロヘキシル、ブロモメチル、ブロモエチル、ジブロモエチル、ブロモプロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ジヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ジヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシル、ヒドロキシジフルオロメチル、ヒドロキシジフルオロエチル、ヒドロキシテトラフルオロプロピル、ヒドロキシテトラフルオロブ

チル、ヒドロキシテトラフルオロペンチル、ヒドロキシテトラフルオロヘキシル、ヒドロキシクロロエチル、ヒドロキシクロロプロピル、シアノメチル、シアノエチル、シアノプロピル、シアノブチル、シアノペンチル、シアノヘキシル、シアノジフルオロメチル、シアノジフルオロエチル、シアノテトラフルオロプロピル、シアノテトラフルオロブチル、シアノテトラフルオロペンチル、シアノテトラフルオロヘキシル、シアノヒドロキシエチル、シアノヒドロキシプロピル、シアノヒドロキシブチル、シアノヒドロキシペンチル、シアノヒドロキシヘキシル、メトキシメチル又はメトキシエチル基等を挙げることができる。

【0017】「1乃至5個の置換基を有するC1-6アルキル基(該置換基はハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくはC1-6アルコキシ基を示す。)」として好適には、1乃至4個の置換基を有する炭素数1乃至6個のアルキル基(該置換基はハロゲン原子、水酸基若しくはシアノ基を示す。)であり、更に好適には、1乃至4個の置換基を有する炭素数1乃至4個のアルキル基(該置換基はフッ素原子、塩素原子、水酸基若しくはシアノ基を示す。)であり、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3-フルオロプロピル、トリクロロメチル、2-クロロエチル、3-クロロプロピル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、1-メチル-3-ヒドロキシプロピル、1-メチル-2-ヒドロキシプロピル、1-メチル-1-ヒドロキシプロピル又はシアノメチル基を挙げることができ、最も好適にはトリフルオロメチル又はシアノメチル基である。

【0018】置換基群A及び置換基群A上の置換分の定義において「C1-6アルコキシ基」は、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝状アルコキシ基を示し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、イソプロボキシ、ブトキシ、イソブトキシ、 π -ブトキシ、 π -ブトキシ、ペンチルオキシ又はヘキシルオキシ基を挙げることができる。「C1-6アルコキシ基」として好適には炭素数1乃至3個のアルコキシ基であり、更に好適にはメトキシ又はエトキシ基である。

【0019】置換基群Aの定義において「1乃至5個の置換基を有するC1-6アルコキシ基(該置換基はハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくはC1-6アルコキシ基を示す。)」は、ハロゲン原子、水酸基若しくはシアノ基1乃至5個で置換されていてもよい炭素数1乃至6個の直鎖または分枝状アルコキシ基を示し、例えば、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、クロロエトキシ、ジクロロエトキシ、トリクロロエトキシ、クロロペンチルオキシ、クロロヘキシルオキ

シ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フルオロエトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、フルオロプロポキシ、テトラフルオロプロポキシ、フルオロペンチルオキシ、フルオロヘキシルオキシ、トリフルオロプロポキシ、テトラフルオロプロポキシ、ブromoメトキシ、ブromoエトキシ、ブromoプロポキシ、ブromoブトキシ、ブromoペンチルオキシ、ブromoヘキシルオキシ、ヒドロキシエチルオキシ、ヒドロキシプロピルオキシ、ジヒドロキシプロピルオキシ、ヒドロキシブチルオキシ、ヒドロキシペンチルオキシ、ヒドロキシヘキシルオキシ、ヒドロキシフルオロエトキシ、ヒドロキシジフルオロエトキシ、ヒドロキシフルオロプロポキシ、ヒドロキシテトラフルオロプロポキシ、ヒドロキシテトラフルオロブトキシ、ヒドロキシテトラフルオロペンチルオキシ、ヒドロキシクロロエトキシ、ヒドロキシジクロロエトキシ、シアノフルオロエトキシ、シアノジフルオロエトキシ、シアノフルオロプロポキシ、シアノテトラフルオロプロポキシ、シアノテトラフルオロブトキシ、シアノテトラフルオロペンチルオキシ、(ヒドロキシメチル)ヒドロキシエトキシ、メトキシメトキシ又は α -ブトキシメトキシ基を挙げることができる。

【0020】「1乃至5個の置換基を有するC1-6アルコキシ基(該置換基はハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくはC1-6アルコキシ基を示す。)」として好適には、1乃至5個の置換基を有する炭素数1乃至4個のアルコキシ基(該置換基はハロゲン原子、水酸基若しくはシアノ基を示す。)であり、更に好適には、1乃至5個の置換基を有する炭素数1乃至4個のアルコキシ基(該置換基はフッ素原子、塩素原子若しくは水酸基を示す。)であり、例えば、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、2-クロロエトキシ、2,2-ジクロロエトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ、3-クロロプロピルオキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、3-フルオロプロポキシ、2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ、2-ヒドロキシエチルオキシ、3-ヒドロキシプロピルオキシ、4-ヒドロキシブチルオキシ、(1-エチル-3-ヒドロキシプロピル)オキシ、(1-エチル-2-ヒドロキシプロピル)オキシ、2-ヒドロキシ-1,1-ジフルオロエトキシ、4-ヒドロキシ-2,2,3,3-テトラフルオロブトキシ又は1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエトキシ基を挙げることができ、最も好適にはトリフルオロメトキシ又はテトラフルオロプロポキシ基である。

【0021】置換基群Aの定義において「C1-6アル

カノイル基」は、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝状アルカノイル基を示し、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル又はヘキサノイル基を挙げることができる。「C1-6アルカノイル基」として好適には炭素数1乃至3個のアルカノイル基であり、更に好適にはアセチル基である。

【0022】置換基群Aの定義において「1乃至5個の置換基を有するC2-6アルカノイル基(該置換基はハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくはC1-6アルコキシ基を示す。)」は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくはC1-6アルコキシ基1乃至5個で置換された炭素数2乃至6個の直鎖または分枝状アルカノイル基を示し、例えば、ヒドロキシアセチル、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、シアノアセチル、ヒドロキシプロピオニル、フルオロプロピオニル、ジフルオロプロピオニル、トリフルオロプロピオニル、クロロプロピオニル、ブromoプロピオニル、クロロブチリル、フルオロブチリル、ジフルオロブチリル、トリフルオロブチリル、フルオロヒドロキシブチリル、ジフルオロヒドロキシブチリル、シアノブチリル、(ヒドロキシメチル)メチルプロピオニル、ヒドロキシバレリル、シアノバレリル、フルオロバレリル、ヒドロキシヘキサノイル又はメトキシアセチル基を挙げることができる。

【0023】「1乃至5個の置換基を有するC2-6アルカノイル基(該置換基はハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくはC1-6アルコキシ基を示す。)」として好適には、1乃至4個の置換基を有する炭素数2乃至6個のアルカノイル基(該置換基はハロゲン原子、水酸基若しくはシアノ基を示す。)であり、更に好適には1乃至3個の置換基を有する炭素数2乃至4個のアルカノイル基(該置換基はフッ素原子若しくは水酸基を示す。)であり、例えば、ヒドロキシアセチル、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、2-ヒドロキシプロピオニル、3-ヒドロキシプロピオニル、2-ヒドロキシブチリル、3-ヒドロキシブチリル、4-ヒドロキシブチリル又は2-メチル-2-ヒドロキシプロピオニル基を挙げることができ、最も好適にはトリフルオロアセチル基である。

【0024】置換基群Aの定義において「C1-6アルカノイルオキシ基」は、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝状アルカノイルオキシ基を示し、例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ピバロイルオキシ又はヘキサノイルオキシ基を挙げることができる。「C1-6アルカノイルオキシ基」として好適には炭素数1乃至3個のアルカノイルオキシ基であり、更に好適にはアセトキシ基である。

【0025】置換基群Aの定義において「1乃至5個の

置換基を有するC 2-6アルカノイルオキシ基(該置換基はハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくはC 1-6アルコキシ基を示す。))はハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくはC 1-6アルコキシ基1乃至5個で置換された炭素数2乃至6個の直鎖又は分枝状アルカノイルオキシ基を示し、例えば、ヒドロキシアセトキシ、フルオロアセトキシ、ジフルオロアセトキシ、トリフルオロアセトキシ、シアノアセトキシ、ヒドロキシプロピオニルオキシ、フルオロプロピオニルオキシ、ジフルオロプロピオニルオキシ、トリフルオロプロピオニルオキシ、クロロプロピオニルオキシ、ブromoプロピオニルオキシ、ヒドロキシブチリルオキシ、クロロブチリルオキシ、フルオロブチリルオキシ、ジフルオロブチリルオキシ、トリフルオロブチリルオキシ、フルオロヒドロキシブチリルオキシ、ジフルオロヒドロキシブチリルオキシ、シアノブチリル、(ヒドロキシメチル)メチルプロピオニルオキシ、ヒドロキシバレリルオキシ、シアノバレリルオキシ、フルオロバレリルオキシ、ヒドロキシヘキサノイルオキシ又はメトキシアセチルオキシ基を挙げることができる。

【0026】「1乃至5個の置換基を有するC 2-6アルカノイルオキシ基(該置換基はハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくはC 1-6アルコキシ基を示す。))として好適には、1乃至4個の置換基を有する炭素数2乃至6個のアルカノイルオキシ基(該置換基はハロゲン原子、水酸基若しくはシアノ基を示す。)であり、更に好適には、1乃至4個の置換基を有する炭素数2乃至6個のアルカノイルオキシ基(該置換基は水酸基を示す。)であり、例えば、ヒドロキシアセトキシ、ヒドロキシプロピオニルオキシ、ヒドロキシブチリルオキシ、ヒドロキシバレリルオキシ又はヒドロキシヘキサノイルオキシ基を挙げることができ、最も好適にはヒドロキシアセトキシ又はヒドロキシプロピオニルオキシ基である。

【0027】R⁴の定義において「C 1-6アルキル基」は、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝状アルキル基を示し、「1乃至5個の置換基を有するC 1-6アルキル基」は、1乃至5個の同一又は異なるハロゲン原子で置換された炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝状アルキル基を示す。R⁴としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、クロロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチル、テトラクロロエチル、クロロプロピル、クロロブチル、クロロペンチル、クロロヘキシル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、テトラフルオロプロピル、

ペルフルオロプロピル、ペルフルオロブチル、ペルフルオロペンチル、ペルフルオロヘキシル、ブromoメチル、ブromoエチル、ジブromoエチル又はブromoプロピル基等を挙げることができる。R⁴として好適には、炭素数1乃至3個のアルキル基又は1乃至5個の置換基を有する炭素数1乃至3個のアルキル基(該置換基はフッ素原子を示す。)であり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル又はペルフルオロプロピル基等を挙げることができ、更に好適にはメチル又はトリフルオロメチル基である。

【0028】置換基群Aの定義において「C 2-6アルケニル基」は、二重結合を1個有する炭素数2乃至6個の直鎖又は分枝状アルケニル基を示し、例えば、エテニル、プロベニル、メチルプロベニル、エチルプロベニル、ブテニル、メチルブテニル、エチルブテニル、ペンテニル、メチルペンテニル又はヘキセニル基等を挙げることができる。

【0029】置換基群Aの定義において「C 2-6アルキニル基」は、三重結合を1個有する炭素数2乃至6個の直鎖又は分枝状アルケニル基を示し、例えば、エチニル、プロピニル、メチルプロピニル、エチルプロピニル、ブチニル、メチルブチニル、エチルブチニル、ペンチニル、メチルペンチニル又はヘキシニル基等を挙げることができる。

【0030】置換基群Aの定義において「C 3-6シクロアルキル基」は、炭素数3乃至6個の環状飽和脂肪族炭化水素基をいい、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル基等を挙げることができる。

【0031】置換基群Aの定義において「(C 3-6シクロアルキル)C 1-6アルキル基」は、C 3-6シクロアルキル1個により置換されたC 1-6アルキル基をいい、例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルブチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘキシルブチル又はシクロヘキシルヘキシル基等を挙げることができる。

【0032】置換基群Aとして好適には、C 1-6アルキル基、1乃至4個の置換基を有するC 1-6アルキル基(該置換基はハロゲン原子、水酸基若しくはシアノ基を示す。)、C 1-6アルコキシ基、1乃至5個の置換基を有するC 1-6アルコキシ基(該置換基はハロゲン原子、水酸基若しくはシアノ基を示す。)、C 1-6アルカノイル基、1乃至4個の置換基を有するC 2-6アルカノイル基(該置換基はハロゲン原子、水酸基若しくはシアノ基を示す。)、C 1-6アルカノイルオキシ基、1乃至4個の置換基を有するC 2-6アルカノイル

オキシ基(該置換基はハロゲン原子、水酸基若しくはシアノ基を示す。)、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基及び式-S(O)_nR⁴で表される基[R⁴はC1-6アルキル基又は1乃至5個の置換基を有するC1-6アルキル基(該置換基はハロゲン原子を示す。)]を示し、nは0、1または2を示す。]からなる置換基群A1である。

【0033】更に好適にはC1-3アルキル基、1乃至4個の置換基を有するC1-4アルキル基(該置換基はフッ素原子、塩素原子、水酸基若しくはシアノ基を示す。)、C1-3アルコキシ基、1乃至5個の置換基を有するC1-4アルコキシ基(該置換基はフッ素原子、塩素原子若しくは水酸基を示す。)、C1-3アルカノイル基、1乃至3個の置換基を有するC2-4アルカノイル基(該置換基はフッ素原子若しくは水酸基を示す。)、C1-3アルカノイルオキシ基、1乃至4個の置換基を有するC2-6アルカノイルオキシ基(該置換基は水酸基を示す。)、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基及び式-S(O)_nR⁴で表される基[R⁴はC1-3アルキル基又は1乃至5個の置換基を有するC1-3アルキル基(該置換基はフッ素原子を示す。)]を示し、nは0、1または2を示す。]からなる置換基群A2である。

【0034】より更に好適にはメチル基、トリフルオロメチル基、シアノメチル基、トリフルオロメトキシ基、テトラフルオロプロポキシ基、アセチル基、アセトキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、水酸基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、トリフルオロメチルチオ基、メタンスルホニル基及びトリフルオロメタンスルホニル基からなる置換基群A3である。

【0035】以上の置換基群A乃至A3から選ばれる置換基を有する場合、好適な置換基の個数は1又は2個である。

【0036】Ar¹としては、例えば、フェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、ブロモフェニル、ヨードフェニル、トリフルオロメチルフェニル、クロロフルオロフェニル、ブロモフルオロフェニル、フルオロヨードフェニル、フルオロトリフルオロメチルフェニル、ブロモクロロフェニル、クロロヨードフェニル、クロロトリフルオロメチルフェニル、ブロモヨードフェニル、ブロモトリフルオロメチルフェニル、ヨードトリフルオロメチルフェニル、ジクロロフェニル、ジフルオロフェニル、ジブロモフェニル、トリフルオロフェニル又はトリクロロフェニル基を挙げることができる。

【0037】Ar¹として好適には1乃至3個の置換基を有するフェニル基(該置換基はフッ素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基である。)であり、例えば、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-フル

オロフェニル、3-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、2, 3-ジフルオロフェニル、2-フルオロ-3-クロロフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、2, 5-ジフルオロフェニル、2-フルオロ-5-クロロフェニル、2, 5-ジクロロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、2, 3, 4-トリフルオロフェニル又は2, 3, 5-トリフルオロフェニル基を挙げることができ、更に好適には、1又は2個の置換基を有するフェニル基(該置換基はフッ素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基を示す。)であり、例えば、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル又は2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル基を挙げることができ、より更に好適には2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル又は2, 4-ジフルオロフェニル基であり、最も好適には2, 4-ジフルオロフェニル基である。

【0038】Ar²としては、例えば、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン、1, 2-ナフチレン、1, 3-ナフチレン、1, 4-ナフチレン、1, 5-ナフチレン、1, 6-ナフチレン、1, 7-ナフチレン、1, 8-ナフチレン、2, 3-ナフチレン、2, 4-ナフチレン、2, 5-ナフチレン、2, 6-ナフチレン、2-フルオロ-1, 4-フェニレン、3-フルオロ-1, 4-フェニレン、2-クロロ-1, 4-フェニレン、3-クロロ-1, 4-フェニレン、2, 6-ジフルオロ-1, 4-フェニレン又は2, 6-ジクロロ-1, 4-フェニレン基を挙げることができる。Ar²として、好適には、1, 4-フェニレン、1若しくは2個の置換基を有する1, 4-フェニレン(該置換基はフッ素原子又は塩素原子を示す。)、2, 6-ナフチレン又は1若しくは2個の置換基を有する2, 6-ナフチレン基(該置換基はフッ素原子又は塩素原子を示す。)であり、更に好適には、1, 4-フェニレン又は1若しくは2個の置換基を有する1, 4-フェニレン基であり、最も好適には1, 4-フェニレン基である。

【0039】Xとしてはイオウ原子、メチレン基いづれも好適であるが、より好適にはイオウ原子である。

【0040】R¹としては、例えば、水素原子、メチル基又はエチル基を挙げることができ、好適にはC1-3アルキル基であり、最も好適にはメチル基である。

【0041】R²としては、例えば、水素原子、メチル基又はエチル基を挙げることができ、好適には水素原子又はメチル基であり、最も好適には水素原子である。

【0042】 R^3 としては、例えば、ベンジル、クロロベンジル、フルオロベンジル、シアノベンジル、ニトロベンジル、トリフルオロメチルベンジル、ナフチルメチル、ブロモナフチルメチル、フェニル、トリル、トリフルオロメチルフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、ヒドロキシエチルフェニル、シアノメチルフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、ジフルオロフェニル、ジクロロフェニル、ペンタフルオロフェニル、プロモフェニル、ヨードフェニル、ヒドロキシフェニル、シアノフェニル、カルボキシルフェニル、ジシアノフェニル、クロロシアノフェニル、シアノフルオロフェニル、ニトロフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、テトラフルオロプロボキシフェニル、アセチルフェニル、トリフルオロアセチルフェニル、カルバモイルフェニル、メチルチオフェニル、メチルスルフィニルフェニル、メチルスルホニルフェニル、トリフルオロメチルスルフィニルフェニル、トリフルオロメチルスルホニルフェニル、カルボキシルフェニル、ナフチル、フルオロナフチル、クロロナフチル、ブロモナフチル、シアノナフチル、テトラフルオロプロボキシナフチル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、メトキシピリジル、オキサゾリル、イソオキサゾリル又はチアゾリル基を挙げることができる。

【0043】 R^3 として好適には、6乃至10員アリール、置換基群Aより選択される1乃至5個の置換基を有する6乃至10員アリール、5若しくは6員ヘテロアリール又は置換基群Aより選択される1乃至2個の置換基を有する5若しくは6員ヘテロアリール基であり、更に好適には、6乃至10員アリール又は置換基群Aより選択される1乃至5個の置換基を有する6乃至10員アリール基であり、より更に好適には、置換基群Aより選択される1乃至5個の置換基を有するフェニル基又は無置換のフェニル基であり、より更に特に好適には、置換基群A1より選択される1乃至5個の置換基を有するフェニル基又は無置換のフェニル基であり、更により更に特に好適には、置換基群A2より選択される1乃至5個の置換基を有するフェニル基又は無置換のフェニル基であり、より更により更に特に好適には、置換基群A3より選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基であり、最も好適には（テトラフルオロプロボキシ）フェニル、シアノフェニル、シアノメチルフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、プロモフェニル、ヨードフェニル、トリフルオロメチルフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、トリフルオロメチルチオフェニル、メチルフェニル、クロロシアノフェニル、ニトロフェニル、テトラフルオロシアノフェニル、ジシアノフェニル、アセチルフェニル、アセトキシフェニル、フルオロシアノフェニル、カルバモイルフェニル、カルボキシフェニル、ヒドロキシフェニル、（メタンスルホニル）フェニル又は（トリフルオロメタンスルホニル）フェニル

基である。

【0044】化合物（I）の「薬理上許容されるプロドラッグ」とは、ヒトまたは動物体内で加水分解等の化学的若しくは生物学的方法により開裂しもとの化合物またはその塩を生成する基によって化合物（I）の水酸基等が保護された誘導体をいい、そのようなプロドラッグか否かは、ラットやマウスのような実験動物に経口または静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその塩を検出できることにより決定できる。本発明の化合物（I）は、水酸基及びトリアゾール基を有し、 R^2 が水素原子の場合にはNH基を有するので、これらの官能基において薬理上許容されるプロドラッグに導くことができる。そのような薬理上許容されるプロドラッグとしては、例えば、水酸基又はNH基がアシル基で修飾されたプロドラッグを挙げることができる。

【0045】ここで、アシル基としては、例えば、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アミノアシル基又は燐酸基のような基が挙げられる。

【0046】「脂肪族アシル基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヒバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3,7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13,13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル及びエイコサノイルのような炭素数1乃至20個のアルカノイル基等が挙げられる。これら脂肪族アシル基は、1乃至3個の多重結合を有していてもよく、水酸基、燐酸基又はカルボキシル基で置換されていてもよい。

【0047】「芳香族アシル基」としては、例えば、ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのような炭素数7乃至11個のアリールカルボニル基等が挙げられる。これら芳香族アシル基のアリール環は、炭素数1乃至4個のアルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基、水酸基、カルボキシル基、炭素数1乃至4個のアルコキシカルボニル基、炭素数1乃至4個のヒドロキシアルキル基、炭素数1乃至4個の燐酸アルキル基又は炭素数2乃至5個のカルボキシアルキル基で置換されていてもよい。

【0048】「アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル基のような炭素数2乃至2

0個のアルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニルのような炭素数8乃至20個のアラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。これらアルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基のアリアル環は、炭素数1乃至4個のアルキル基、ハロゲン原子、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、水酸基、燐酸基、カルボキシ基、炭素数1乃至4個のアルコキシカルボニル基、炭素数1乃至4個のヒドロキシアルキル基、炭素数1乃至4個の燐酸アルキル基又は炭素数2乃至5個のカルボキシアルキル基で置換されていてもよい。

【0049】「アミノアシル基」としては、例えば、グリシル、アラニル、ロイシル、フェニルアラニル、グルタミル、アスパラギルのようなアミノ酸基； β -アラニル、アミノブチリル、アミノオクタノイルのような炭素数1乃至10個のアミノアルカノイル基等が挙げられる。

【0050】「燐酸基」としては、例えば、燐酸；メチル燐酸、エチル燐酸、プロピル燐酸、ブチル燐酸、デシル燐酸、オクタデシル燐酸のような炭素数1乃至20個のモノアルキル燐酸基；ジメチル燐酸、ジエチル燐酸、ジプロピル燐酸、ジブチル燐酸、ジデシル燐酸、ジオクタデシル燐酸のような炭素数1乃至20個のジアルキル燐酸基等が挙げられる。

【0051】化合物(I)又はその薬理上許容されるプロドラッグは、塩基性のトリアゾール基を有するため、酸と結合して塩を形成することができる。また、 R^3 がカルボキシ基を有する場合、塩基と結合して塩を形成することができる。化合物(I)の「薬理上許容される塩」はそうように形成された塩のうち薬理上許容されるものを示す。

【0052】酸との塩としては、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸の塩；酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩などのカルボン酸の塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸の塩；グルタミン酸塩、アスパラギン

酸塩などのアミノ酸の塩等が挙げられ、好適には無機酸の塩又はカルボン酸の塩であり、更に好適には塩酸塩、硝酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩又はシュウ酸塩である。

【0053】また、塩基との塩としては、たとえばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩のようなアルカリ金属の塩；カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属の塩；アンモニウム塩、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩のような有機塩基の塩等が挙げられ、好適にはアルカリ金属の塩であり、更に好適にはナトリウム塩である。

【0054】又、化合物(I)若しくはその薬理上許容されるプロドラッグまたはそれらの薬理上許容される塩は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し吸着水が付いたり水和物となる場合があり、または他のある種の溶媒を吸収し溶媒和物となる場合があるが、そのような塩も本発明に包含される。

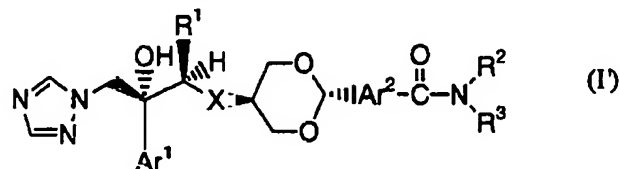
【0055】化合物(I)において、 Ar^1 が結合する炭素原子は不斉炭素である。そのためこの不斉炭素上の立体化学がR配置又はS配置である光学異性体が存在する。また、 R^1 がアルキル基である場合には、 R^1 が結合する炭素原子も不斉炭素となり、これらの不斉炭素上の立体化学の組み合わせによりジアステレオマーが存在する。更に、1, 3-ジオキサン環上の置換様式に基づくシス-トランス異性体が存在する。

【0056】化合物(I)はこれらの異性体の一つ又は混合物を包含する。

【0057】上記の光学異性体は、一般的な光学分割の手法により分割でき、あるいは不斉合成の手法によって両対掌体を得ることができる。またジアステレオマー及びシス-トランス異性体は、分別再結晶やクロマトグラフィーなどの通常の方法を用いることによって分離することができる。このように分離された異性体のうち好適には、以下の式(I')で表される化合物である。

【0058】

【化3】



【0059】本発明の式(I)を有する化合物として好適な化合物は以下の化合物である。

【0060】(1) Ar^1 が1又は2個の置換基を有するフェニル基(該置換基はフッ素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基を示す。)である化合物。

【0061】(2) Ar^1 が2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2, 4-ジクロ

ロフェニル又は2, 4-ジフルオロフェニル基である化合物。

【0062】(3) Ar^1 が2, 4-ジフルオロフェニル基である化合物。

【0063】(4) Ar^2 が1, 4-フェニレン、1若しくは2個の置換基を有する1, 4-フェニレン(該置換基はフッ素原子又は塩素原子を示す。)、2, 6-ナフチ

レン又は1若しくは2個の置換基を有する2, 6-ナフチレン基(該置換基はフッ素原子又は塩素原子を示す。)である化合物。

【0064】(5) Ar^2 が1, 4-フェニレン又は1若しくは2個の置換基を有する1, 4-フェニレン基である化合物。

【0065】(6) Ar^2 が1, 4-フェニレン基である化合物。

【0066】(7) Xがイオウ原子である化合物。

【0067】(8) Xがメチレン基である化合物。

【0068】(9) R^1 がC1-3アルキル基である化合物。

【0069】(10) R^1 がメチル基である化合物。

【0070】(11) R^2 が水素原子である化合物。

【0071】(12) R^3 が6乃至10員アリール、置換基群Aより選択される1乃至5個の置換基を有する6乃至10員アリール、5若しくは6員ヘテロアリール又は置換基群Aより選択される1乃至2個の置換基を有する5若しくは6員ヘテロアリール基である化合物。

【0072】(13) R^3 が6乃至10員アリール基又は置換基群Aより選択される1乃至5個の置換基を有する6乃至10員アリール基である化合物。

【0073】(14) R^3 が置換基群Aより選択される1乃至5個の置換基を有するフェニル基又は無置換のフェニル基である化合物。

【0074】(15) R^3 がヘテロアリール基又は置換基群Aより選択される1若しくは2個の置換基を有するヘテロアリール基である化合物。

【0075】(16) R^3 がベンジル基又は置換基群Aより選択される1若しくは2個の置換基を有するベンジル基である化合物。

【0076】(17) R^3 が4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル、4-シアノフェニル、4-シアノメチルフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブromoフェニル、4-ヨードフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメチルチオフェニル、4-メチルフェニル、3-クロロ-4-シアノフェニル、4-ニトロフェニル、2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-シアノフェニル、3, 4-ジシアノフェニル、4-アセチルフェニル、4-アセトキシフェニル、2-フルオロ-4-シアノフェニル、4-カルバモイルフェニル、4-カルボキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-(メタンスルホニル)フェニル又は4-(トリフルオロメタンスルホニル)フェニル基である化合物。

【0077】(18) 置換基群Aが、C1-6アルキル基、1乃至4個の置換基を有するC1-6アルキル基(該置換基はハロゲン原子、水酸基若しくはシアノ基を示す。)、C1-6アルコキシ基、1乃至5個の置換基を

有するC1-6アルコキシ基(該置換基はハロゲン原子、水酸基若しくはシアノ基を示す。)、C1-6アルカノイル基、1乃至4個の置換基を有するC2-6アルカノイル基(該置換基はハロゲン原子、水酸基若しくはシアノ基を示す。)、C1-6アルカノイルオキシ基、1乃至4個の置換基を有するC2-6アルカノイルオキシ基(該置換基はハロゲン原子、水酸基若しくはシアノ基を示す。)、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基及び式-S(O)_n R^4 で表される基[R^4 はC1-6アルキル基又は1乃至5個の置換基を有するC1-6アルキル基(該置換基はハロゲン原子を示す。)]を示し、nは0、1または2を示す。]からなる置換基群A1である化合物。

【0078】(19) 置換基群Aが、C1-3アルキル基、1乃至4個の置換基を有するC1-4アルキル基(該置換基はフッ素原子、塩素原子、水酸基若しくはシアノ基を示す。)、C1-3アルコキシ基、1乃至5個の置換基を有するC1-4アルコキシ基(該置換基はフッ素原子、塩素原子若しくは水酸基を示す。)、C1-3アルカノイル基、1乃至3個の置換基を有するC2-4アルカノイル基(該置換基はフッ素原子若しくは水酸基を示す。)、C1-3アルカノイルオキシ基、1乃至4個の置換基を有するC2-6アルカノイルオキシ基(該置換基は水酸基を示す。)、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基及び式-S(O)_n R^4 で表される基[R^4 はC1-3アルキル基又は1乃至5個の置換基を有するC1-3アルキル基(該置換基はフッ素原子を示す。)]を示し、nは0、1または2を示す。]からなる置換基群A2である化合物。

【0079】(20) 置換基群Aが、メチル基、トリフルオロメチル基、シアノメチル基、トリフルオロメトキシ基、テトラフルオロプロポキシ基、アセチル基、アセトキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、水酸基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、トリフルオロメチルチオ基、メタンスルホニル基及びトリフルオロメタンスルホニル基からなる置換基群A3である化合物。

【0080】また、上記の(1)乃至(20)の化合物において選択された置換基を任意に組み合わせて得られた化合物も好適な化合物であり、例えば、以下の(21)及び(22)の化合物を挙げることができる。

【0081】(21) Ar^1 が2, 4-ジフルオロフェニル基であり、 Ar^2 が1, 4-フェニレン基であり、Xがイオウ原子であり、 R^1 がC1-3アルキル基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 が置換基群A3より選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基である化合物。

【0082】(22) Ar^1 が2, 4-ジフルオロフェニル基であり、 Ar^2 が1, 4-フェニレン基であり、Xがイオウ原子であり、 R^1 がメチル基であり、 R^2 が水素原

子であり、 R^3 が4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル、4-シアノフェニル、4-シアノメチルフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブromoフェニル、4-ヨードフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメチルチオフェニル、4-メチルフェニル、3-クロロ-4-シアノフェニル、4-ニトロフェニル、2,3,5,6-テトラフルオロ-4-シアノフェニル、3,4-ジシアノフェニル、4-アセチルフェニル、4-アセトキシフェニル、2-フルオロ-4-シアノフェニル、4-カルバモ

イルフェニル、4-カルボキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-(メタンスルホニル)フェニル又は4-(トリフルオロメタンスルホニル)フェニル基である化合物。

【0083】尚、以上において、置換基群A乃至A3から選ばれる置換基を有する場合において、2個以上の置換基を有するときは、それらの置換基は同一又は異なっているもよい。

【0084】本発明の式(I)を有する化合物の例示として、以下の表1の化合物を挙げることができる。ただし、本発明は以下の化合物に限定されるものではない。

〔表1〕

No.	Ar ¹	R ¹	X	Ar ²	R ²	R ³
1-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
2-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-Ph
2-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-Ph
2-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-Ph
2-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-Ph
2-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph

2-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-Ph
2-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-Ph
2-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-Ph
2-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-Ph
2-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-Ph
2-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-Ph
2-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph
2-25	2,4-diFPh	Me	S	1,3-Ph	H	4-CN-Ph
2-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,3-Ph	H	4-CN-Ph
2-27	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CN-Ph
2-28	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CN-Ph
3-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CNCH ₂ -Ph
3-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CNCH ₂ -Ph
4-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Cl-Ph
4-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Cl-Ph
4-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph

4-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Cl-Ph
4-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Cl-Ph
4-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Cl-Ph
4-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Cl-Ph
4-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Cl-Ph
4-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Cl-Ph
4-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-Cl-Ph
4-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Cl-Ph
4-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-25	2,4-diFPh	Me	S	1,3-Ph	H	4-Cl-Ph
4-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,3-Ph	H	4-Cl-Ph
4-27	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-Cl-Ph
4-28	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-Cl-Ph
5-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-F-Ph
5-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-F-Ph
6-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph

6-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CF ₃ -Ph
6-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CF ₃ -Ph
7-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CF ₃ O-Ph

7-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CF ₃ O-Ph
8-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CF ₃ S-Ph
8-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CF ₃ S-Ph
9-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph

9-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CH ₃ -Ph
9-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CH ₃ -Ph
10-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Br-Ph
10-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Br-Ph
10-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Br-Ph
10-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Br-Ph
10-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Br-Ph
10-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Br-Ph
10-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Br-Ph
10-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Br-Ph
10-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-Br-Ph
10-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Br-Ph
10-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-Br-Ph
10-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-Br-Ph
10-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-Br-Ph
11-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph

11-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	3-Cl-4-CN-Ph
11-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	3-Cl-4-CN-Ph
12-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Pyr
12-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Pyr
12-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Pyr
12-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Pyr
12-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Pyr
12-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Pyr
12-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Pyr
12-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Pyr
12-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-Pyr
12-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Pyr
12-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-Pyr
12-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-Pyr
12-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-Pyr
12-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-Pyr
13-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph

13-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-NO ₂ -Ph
13-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-NO ₂ -Ph
14-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
15-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph

15-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	3,4-diCN-Ph
15-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	3,4-diCN-Ph
16-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CH ₃ CO-Ph
16-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CH ₃ CO-Ph
17-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph

17-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CH ₃ COO-Ph
17-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CH ₃ COO-Ph
18-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	2-F-4-CN-Ph
18-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	2-F-4-CN-Ph
19-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph-CH ₂ -
19-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-Ph-CH ₂ -
19-3	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph-CH ₂ -
19-4	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-Ph-CH ₂ -
19-5	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph-CH ₂ -
19-6	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-Ph-CH ₂ -
20-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-Thz
20-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-Thz
20-3	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-Thz
20-4	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-Thz
20-5	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-Thz
20-6	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-Thz

21-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	1-Np-CH ₂ -
21-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	1-Np-CH ₂ -
21-3	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	1-Np-CH ₂ -
21-4	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	1-Np-CH ₂ -
21-5	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	1-Np-CH ₂ -
21-6	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	1-Np-CH ₂ -
22-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	3-Isloxazolyl
22-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3-Isloxazolyl
22-3	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	3-Isloxazolyl
22-4	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3-Isloxazolyl
22-5	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	3-Isloxazolyl
22-6	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3-Isloxazolyl
23-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-Oxazolyl
23-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-Oxazolyl
23-3	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-Oxazolyl
23-4	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-Oxazolyl
23-5	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-Oxazolyl
23-6	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-Oxazolyl
24-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-NH ₂ CO-Ph
24-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NH ₂ CO-Ph
24-3	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-NH ₂ CO-Ph
24-4	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NH ₂ CO-Ph
24-5	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-NH ₂ CO-Ph
24-6	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NH ₂ CO-Ph
25-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-I-Ph
25-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-I-Ph
26-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-COOH-Ph
26-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-COOH-Ph
27-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-OH-Ph
27-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-OH-Ph
27-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-OH-Ph
27-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-OH-Ph
27-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-OH-Ph
27-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-OH-Ph
27-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-OH-Ph
27-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-OH-Ph
27-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-OH-Ph
27-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-OH-Ph
27-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-OH-Ph

27-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-OH-Ph
27-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-OH-Ph
27-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-OH-Ph
28-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
29-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph

29-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
30-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-CH ₃ O-5-Pyr
30-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-CH ₃ O-5-Pyr
31-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-5-Pyr
31-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-5-Pyr
32-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-(Me ₂ (HO)C)-Ph
32-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-(Me ₂ (HO)C)-Ph
33-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ CH ₂ -Ph
33-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ CH ₂ -Ph
34-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-SH-Ph
34-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-SH-Ph
35-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ O-Ph
35-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ O-Ph
36-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ CH ₂ O-Ph
36-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ CH ₂ O-Ph
37-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₂ OHCF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
37-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₂ OHCF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
38-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-h	H	4-CN-1-Np
38-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-h	H	4-CN-1-Np
38-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CN-1-Np
38-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CN-1-Np

39-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	benzothiazol-2-yl
39-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	benzothiazol-2-yl
40-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2,4-diCl-Ph
40-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2,4-diCl-Ph
41-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-Cl-4-CF ₃ -Ph
41-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-Cl-4-CF ₃ -Ph

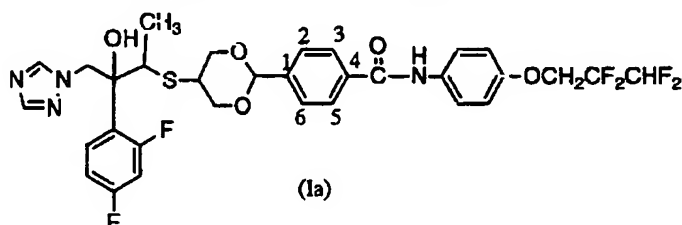
なお、上記の表1において、「Me」はメチル、「C
N」はシアノ（炭素原子で結合）、「Et」はエチル、
「Ph」はフェニル、「1,4-Ph」は1,4-フェニレ
ン、「Np」はナフチル、「2,6-Np」は2,6-ナフ
チレン、「Pyr」はピリジル、「Thz」はチアゾリ

ル、「Tet」はテトラを示す。

【0085】例えば、例示化合物番号1-1の化合物は
下記式（Ia）

【0086】

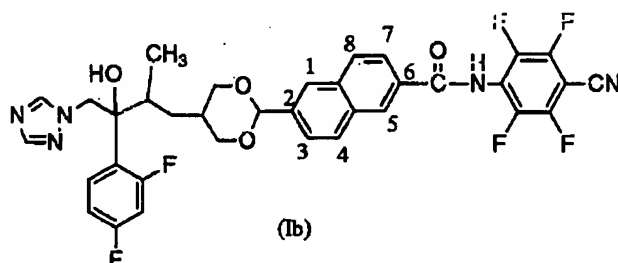
【化4】



【0087】で表される化合物であり、例示化合物番号
14-4の化合物は下記式（Ib）

【0088】

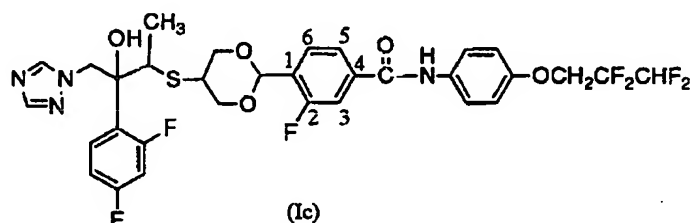
【化5】



【0089】で表される化合物であり、例示化合物番号
1-21の化合物は下記式（Ic）

【0090】

【化6】



【0091】で表される化合物である。

【0092】上記例示化合物のうち、好適な化合物とし
ては、例示化合物番号1-1、1-2、1-3、1-
4、1-9、1-11、1-21、1-22、2-1、
2-2、2-3、2-4、2-9、2-11、2-2
1、2-22、2-25、3-1、3-2、3-3、3-
4、3-9、3-11、3-21、3-22、4-
1、4-2、4-3、4-4、4-9、4-11、4-
21、4-22、4-25、5-1、5-2、5-3、
5-4、5-9、5-11、5-21、5-22、6-
1、6-2、6-3、6-4、6-9、6-11、6-
21、6-22、7-1、7-2、7-3、7-4、7-
9、7-11、7-21、7-22、8-1、8-
2、8-3、8-4、8-9、8-11、8-21、8-
22、9-1、9-2、9-3、9-4、9-9、9

-11、9-21、9-22、10-1、10-2、1
0-3、10-4、10-9、10-11、10-2
1、10-22、11-1、11-2、11-3、11-
4、11-9、11-11、11-21、11-2
2、13-1、13-2、13-3、13-4、13-
9、13-11、13-21、13-22、14-1、
14-3、15-1、15-3、16-1、16-2、
16-3、16-4、16-9、16-11、16-2
1、16-22、17-1、17-2、17-3、17-
4、17-9、17-11、17-21、17-2
2、18-1、18-2、18-3、18-4、18-
9、18-11、18-21、18-22、19-1、
19-2、24-1、24-2、25-1、26-1、
27-1、27-2、27-3、27-4、27-9、
27-11、27-21、27-22、28-1、28

-2、28-3、28-4、28-9、28-11、28-21、28-22、29-1、29-2、29-3、29-4、29-9、29-11、29-21、29-22、40-1、40-2、41-1及び41-2の化合物を挙げることができる。

【0093】化合物(I)のうち、更に好適な化合物としては、4-[5-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサン-2-イル]-4'-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ベンズアニリド(例示化合物1-1)、6-[5-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサン-2-イル]-4'-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフトアニリド(例示化合物1-2)、4-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサン-2-イル]-4'-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ベンズアニリド(例示化合物1-3)、4'-シアノ-4-[5-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサン-2-イル]ベンズアニリド(例示化合物2-1)、4'-シアノ-6-[5-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサン-2-イル]-2-ナフトアニリド(例示化合物2-2)、4'-シアノ-4-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサン-2-イル]ベンズアニリド(例示化合物2-3)、4'-シアノ-6-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサン-2-イル]-2-ナフトアニリド(例示化合物2-4)、4'-シアノ-4-[5-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサン-2-イル]-3-フルオロベンズアニリド(例示化合物2-21)、4'-シアノ-3-[5-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサン-2-イル]ベンズアニリド(例示化合物2-25)、4'-(シアノメチル)-4-[5-

-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサン-2-イル]ベンズアニリド(例示化合物3-1)、4'-クロロ-4-[5-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサン-2-イル]ベンズアニリド(例示化合物4-1)、4'-クロロ-6-[5-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサン-2-イル]-2-ナフトアニリド(例示化合物4-2)、4'-クロロ-4-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサン-2-イル]ベンズアニリド(例示化合物4-3)、4'-クロロ-6-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサン-2-イル]-2-ナフトアニリド(例示化合物4-4)、4'-クロロ-3-[5-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサン-2-イル]ベンズアニリド(例示化合物4-25)、4-[5-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサン-2-イル]-4'-フルオロベンズアニリド(例示化合物5-1)、6-[5-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサン-2-イル]-4'-フルオロ-2-ナフトアニリド(例示化合物5-2)、4-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサン-2-イル]-4'-フルオロベンズアニリド(例示化合物5-3)、6-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサン-2-イル]-4'-フルオロ-2-ナフトアニリド(例示化合物5-4)、4-[5-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサン-2-イル]-4'-(トリフルオロメチル)ベンズアニリド(例示化合物6-1)、6-[5-[2-(2,4-ジフルオ

1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] -1, 3-ジオキサン-2-イル] -4'-ニトロベンズアニリド (例示化合物13-1)、4-[5-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] -1, 3-ジオキサン-2-イル] -4'-ニトロベンズアニリド (例示化合物13-3)、4'-シアノ-4-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] -1, 3-ジオキサン-2-イル-2', 3', 5', 6'-テトラフルオロ] ベンズアニリド (例示化合物14-1)、4'-シアノ-4-[5-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] -1, 3-ジオキサン-2-イル] -2', 3', 5', 6'-テトラフルオロベンズアニリド (例示化合物14-3)、3', 4'-ジシアノ-4-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] -1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド (例示化合物15-1)、3', 4'-ジシアノ-4-[5-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] -1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド (例示化合物15-3)、4'-アセチル-4-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] -1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド (例示化合物16-1)、4'-アセチル-4-[5-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] -1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド (例示化合物16-3)、4'-アセトキシ-4-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] -1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド (例示化合物17-1)、4'-アセトキシ-4-[5-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] -1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド (例示化合物17-3)、4'-シアノ-2'-フルオロ-4-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] -1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド (例示化合物18-1)、4'-シアノ-

2'-フルオロ-6-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] -1, 3-ジオキサン-2-イル] -2-ナフトアニリド (例示化合物18-2)、4'-シアノ-2'-フルオロ-4-[5-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] -1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド (例示化合物18-3)、4'-シアノ-2'-フルオロ-6-[5-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] -1, 3-ジオキサン-2-イル] -2-ナフトアニリド (例示化合物18-4)、4'-カルバモイル-4-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] -1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド (例示化合物24-1)、4-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] -1, 3-ジオキサン-2-イル] -4'-ヨードベンズアニリド (例示化合物25-1)、4-[N-[4-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] -1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンゾイル] アミノ] 安息香酸 (例示化合物26-1)、4-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] -1, 3-ジオキサン-2-イル] -4'-ヒドロキシベンズアニリド (例示化合物27-1)、6-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] -1, 3-ジオキサン-2-イル] -4'-ヒドロキシ-2-ナフトアニリド (例示化合物27-2)、4-[5-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] -1, 3-ジオキサン-2-イル] -4'-ヒドロキシベンズアニリド (例示化合物27-3)、6-[5-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] -1, 3-ジオキサン-2-イル] -4'-ヒドロキシ-2-ナフトアニリド (例示化合物27-4)、4-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] -1, 3-ジオキサン-2-イル]

2'-クロロ-4-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサソ-2-イル]-4'-(トリフルオロメチル)ベンズアニリド例示化合物41-2)を挙げることができる。

【0094】化合物(Ⅰ)のうち、更に好適な化合物としては、4-[5-[[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサソ-2-イル]-4'-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ベンズアニリド(例示化合物1-1)、4-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサソ-2-イル]-4'-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ベンズアニリド(例示化合物1-3)、4'-シアノ-4-[5-[[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサソ-2-イル]ベンズアニリド(例示化合物2-1)、4'-シアノ-4-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサソ-2-イル]ベンズアニリド(例示化合物2-3)、4'-クロロ-4-[5-[[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサソ-2-イル]ベンズアニリド(例示化合物4-1)、4'-クロロ-4-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサソ-2-イル]ベンズアニリド(例示化合物4-3)、4-[5-[[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサソ-2-イル]-4'-フルオロベンズアニリド(例示化合物5-1)、4-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサソ-2-イル]-4'-フルオロベンズアニリド(例示化合物5-3)、4-[5-[[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサソ-2-イル]-4'-(トリフルオロメチル)ベンズアニリド(例示化合物6-1)、4-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサソ-2-イル]-4'-(トリフルオロメチル)ベンズアニリド(例示化合物6-3)

ル) - 3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] - 4' - (トリフルオロメチル) ベンズアニリド (例示化合物6-3)、4-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] - 4' - (トリフルオロメトキシ) ベンズアニリド (例示化合物7-1)、4-[5-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] - 4' - (トリフルオロメトキシ) ベンズアニリド (例示化合物7-3)、4-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] - 4' - (トリフルオロメチルチオ) ベンズアニリド (例示化合物8-1)、4-[5-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] - 4' - (トリフルオロメチルチオ) ベンズアニリド (例示化合物8-3)、4-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] - 4' - メチルベンズアニリド (例示化合物9-1)、4-[5-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] - 4' - メチルベンズアニリド (例示化合物9-3)、3'-クロロ-4'-シアノ-4-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド (例示化合物11-1)、3'-クロロ-4'-シアノ-4-[5-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド (例示化合物11-3)、4'-シアノ-2'-フルオロ-4-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド (例示化合物18-1)、4'-シアノ-2'-フルオロ-4-[5-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] - 1, 3-ジオキサン-2-イル]

ベンズアニリド (例示化合物18-3)、4-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] - 4' - ヒドロキシベンズアニリド (例示化合物27-1)、4-[5-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] - 4' - ヒドロキシベンズアニリド (例示化合物27-3)、4-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] - 4' - (メタンスルホニル) ベンズアニリド (例示化合物28-1)、4-[5-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] - 4' - (メタンスルホニル) ベンズアニリド (例示化合物28-3)、4-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] - 4' - (トリフルオロメタンスルホニル) ベンズアニリド (例示化合物29-1)、4-[5-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] - 4' - (トリフルオロメタンスルホニル) ベンズアニリド (例示化合物29-3)、2', 4'-ジクロロ-4-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド (例示化合物40-1)、2', 4'-ジクロロ-4-[5-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド (例示化合物40-2)、2'-クロロ-4-[5-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] - 4' - (トリフルオロメチル) ベンズアニリド (例示化合物41-1) 及び2'-クロロ-4-[5-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] - 1, 3-ジオキサン-2-イル] - 4' - (トリフルオロメチル) ベンズアニリド (例示化合物41-2) を挙げることができる。

【0095】化合物(I)のうち、特に好適な化合物と

しては、4'-シアノ-4-[トランス-5-
[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド (例示化合物 2-1)、4'-シアノ-4-[トランス-5-
[(2S, 3R)-3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プチル]-1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド (例示化合物 2-3)、4'-クロロ-4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド (例示化合物 4

-1)、4'-クロロ-4-[トランス-5-[(2S, 3R)-3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プチル]-1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド (例示化合物 4-3) を挙げることができる。

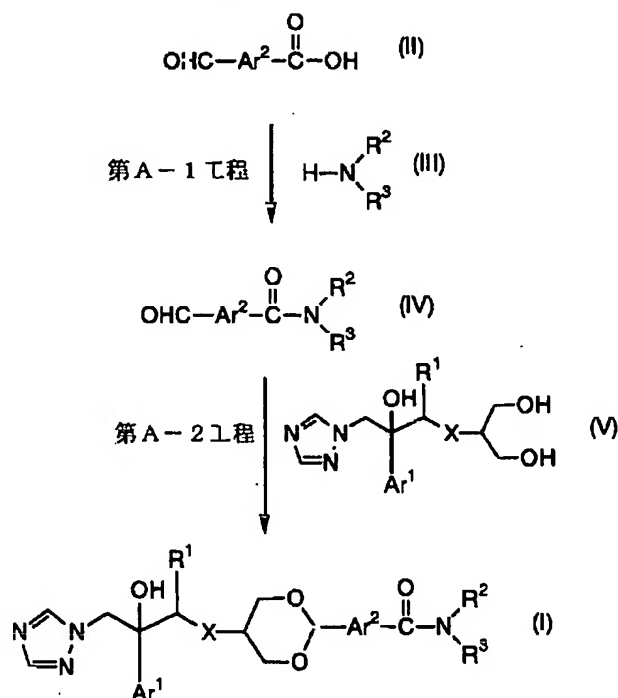
【0096】

【発明の実施の形態】本発明の化合物(I)は以下のA法又はB法として示す方法を用いて容易に製造することができる。

【A法】A法は、本発明の化合物(I)を製造する方法であり、下記の反応式によって示される。

【0097】

【化7】



【0098】上記式中Ar¹、Ar²、X、R¹、R²及びR³は前述したものと同意義である。

【0099】本方法は、式(II)で表されるカルボン酸化合物又はその反応性誘導体を式(III)で表されるアミン化合物と反応させて、式(IV)で表されるアミド化合物を製造し(第A-1工程)、次いで化合物(IV)を式(V)で表される化合物と反応させて化合物(I)を製造する(第A-2工程)方法である。以下各工程について説明する。

【0100】第A-1工程は、不活性溶媒中、カルボン酸化合物(II)又はその反応性誘導体をアミン化合物(III)と反応させ、アミド化合物(IV)を製造する工程である。

【0101】カルボン酸化合物(II)は、市販のものを用いるか又は当業者自明の方法により得ることができる。例えば、ジカルボン酸化合物(Ar²(CO₂H)₂)

をジメチルエステル化合物(Ar²(CO₂CH₃)₂)とし、一方のエステル基をRed-Al等で還元した後に活性二酸化マンガン等で酸化してホルミルエステル化合物(Ar²(CO₂CH₃)(CHO))とし、次いで加水分解することにより得ることができる。アミン化合物(III)も、市販のものを用いるか又は当業者自明の方法により得ることができる。

【0102】使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されない。そのような溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類；ピリジンのような含窒素複素環芳香族塩基類等の非プロトン性溶媒又はそれらの混合物を挙げる

ことができる。これらのうち好適にはハロゲン化炭化水素類、エーテル類、含窒素複素環芳香族塩基類が挙げられ、特に好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン又はピリジンが挙げられる。

【0103】カルボン酸化合物(II)を使用して反応を行う場合には、縮合剤を用いることができる。該縮合剤としては、有機合成化学で通常縮合剤として使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドのようなカルボジイミド類を挙げることができる。

【0104】カルボン酸化合物の反応性誘導体を使用して反応を行う場合には、カルボン酸化合物(II)を、例えば、式 $\text{OHC}-\text{Ar}^2-\text{COZ}$ を有する化合物(式中、Zはハロゲン原子；アジド基；シアノ基；メタンスルホニルオキシ基のようなC1-6アルキルスルホニルオキシ基；トリフルオロメタンスルホニルオキシ基のようなハロゲンC1-6アルキルスルホニルオキシ基；ピバロイルオキシ基のようなC1-6アルカノイルオキシ基；イミダゾリル基、トリアゾリル基のような芳香族複素環基のような脱離基を示す)若しくは式 $(\text{OHC}-\text{Ar}^2-\text{CO})_2\text{O}$ を有する化合物のような反応性誘導体に導いた後、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンのような塩基の存在下にアミン化合物(III)と反応させることにより達成される。

【0105】カルボン酸化合物(II)をその反応性誘導体に導く試薬としては、例えば、塩化チオニルのようなハロゲン化チオニル類；オキシ塩化リン、ジフェニルリン酸アジドのような反応性リン酸誘導体類；塩化ピバロイル、塩化オキサリル等の酸塩化物類；塩化メタンスルホニル、無水トリフルオロメタンスルホン酸のような反応性スルホン酸誘導体類；ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、トリホスゲン、1, 1'-カルボニルジイミダゾールのような反応性炭酸誘導体類；塩化オキサリルのような反応性シュウ酸誘導体等を挙げることができる。用いられる試薬の量はカルボン酸化合物(II)に対し通常1乃至10当量であり、好適には1乃至2当量である。

【0106】アミン化合物(III)はカルボン酸化合物(II)又はカルボン酸化合物の反応性誘導体に対し0.5乃至2モル当量用いることができ、好適には0.9乃至1.2モル当量である。

【0107】反応温度は、原料化合物、反応試薬及び溶媒の種類によって異なるが、通常-20℃から溶媒の沸点温度の範囲であり、好適には0℃から室温の範囲である。

【0108】反応時間は、原料化合物、反応試薬、溶媒の種類及び反応温度によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には1乃至2時間である。

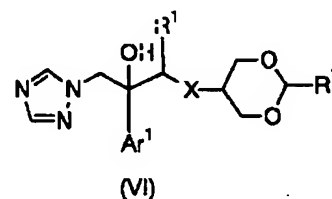
【0109】反応終了後、本反応の目的化合物(I)は、常法に従って反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合物又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去することによって得られる。

【0110】第A-2工程は、アルデヒド化合物(I V)を、不活性溶媒中、アルコール化合物(V)と、アセタール化試薬存在下で、反応で生成する水を除きながら反応させることにより達成される。

【0111】第A-2工程において、アルコール化合物(V)の代わりにアルコール化合物(V)の塩又は次式(VI)

【0112】

【化8】



【0113】(式中、 Ar^1 、 R^1 及びXは前述したものと同意義であり、 R^7 はC1-6アルキル基、C6-14のアリール基を示す)で表される化合物を原料として用いることもできる。

【0114】上記 R^7 の定義における、「C1-6アルキル基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝状アルキル基を示し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル又は2-エチルブチル基が挙げられ、好適には炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基である。

【0115】「C6-14アリール基」とは、炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素基を示し、例えば、フェニル基、インデニル基、ナフチル基又はアントラセニル基を挙げることができる。好適にはフェニル基である。

【0116】また、「アリール基」は、炭素数3乃至10個のシクロアルキル基と縮環していてもよく、例えば、2-インデニル基のような基を挙げることができる。

【0117】これらのうち、好適な R^7 は、フェニル基である。

【0118】アルコール化合物(V)は、特開平8-333350号及び特開平11-80135号公報に開示された方法又はそれに準ずる方法で製造することができ

る。

【0119】化合物(VI)は、上記文献記載のアルコール化合物(V)の製造過程における中間生成物として得ることができ、アルコール化合物(V)の塩は化合物(VI)の脱保護反応によって得ることができる。

【0120】また、アルコール化合物(V)の2つの一級水酸基は、トリ(C1-6アルキル)シリル基により保護されていてもよい。ここで「トリ(C1-6アルキル)シリル基」とは、ケイ素原子が3個のC1-6アルキルにより置換された基を示し、例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル又は τ -ブチルジメチルシリルを挙げることができ、好適にはトリメチルシリル基である。

【0121】アルコール化合物(V)はアルデヒド化合物(IV)に対し0.5乃至2モル当量用いることができ、好適には0.9乃至1.2モル当量である。

【0122】使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されない。そのような溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類等の非プロトン性溶媒又はそれらの混合物を挙げることができる。好適にはハロゲン化炭化水素類又はエーテル類であり、特に好適にはジクロロメタン又はテトラヒドロフランである。

【0123】使用されるアセタール化試薬としては、例えば、塩化水素、硫酸、硝酸のような無機酸類；三フッ化ホウ素、塩化亜鉛、臭化マグネシウム、四塩化チタン、塩化アルミニウムのようなルイス酸類；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸のようなスルホン酸類；ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸のようなカルボン酸類及びクロロトリメチルシラン、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルのようなシリル化試薬類を挙げることができる。好適にはスルホン酸類であり、特に好適には p -トルエンスルホン酸である。

【0124】使用されるアセタール化試薬の量は、アルコール化合物(V)に対し1乃至3モル当量であり、好適には1.0乃至1.4モル当量である。なお、アルデヒド化合物(IV)が塩基性基を含む場合には、その塩基性基と当量の酸が更に必要である。

【0125】反応で生成する水は、使用する溶媒との共沸や、減圧下での吸引留去によって除くことができるが、モレキュラーシーブスのような脱水剤を用いることもできる。

【0126】反応温度は、アセタール化試薬、使用する原料及び溶媒の種類によって異なるが、通常0℃から溶

媒の沸点温度の範囲であり、好適には5℃から40℃の範囲である。

【0127】反応時間は、アセタール化試薬、使用する原料、溶媒の種類並びに反応温度によって異なるが、通常0.5乃至24時間であり、好適には1乃至5時間である。

【0128】反応終了後、本反応の目的化合物(I)は、反応液を重曹水等で中和したのち、常法に従って反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去することによって得られる。

【0129】得られた化合物(I)は、必要ならば常法、例えば、再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

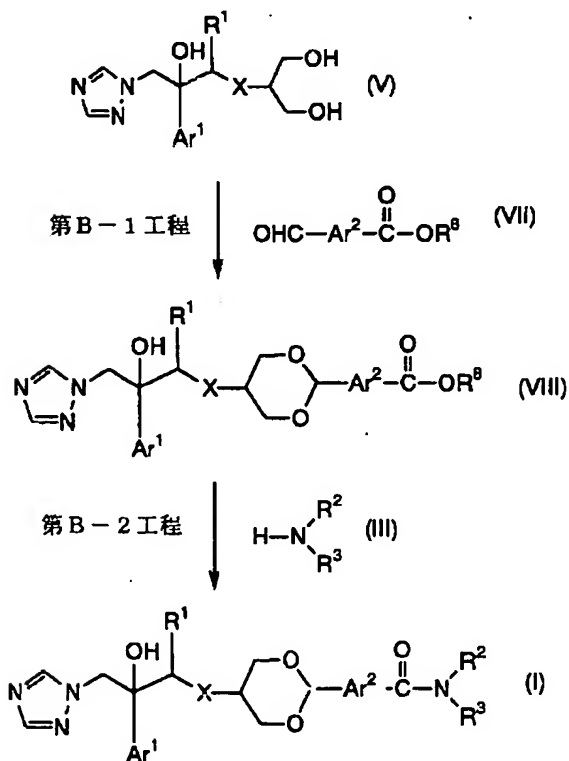
【0130】なお、本反応で得た化合物が保護基を含む場合、保護基を除去することにより目的化合物(I)に誘導することができる。

【0131】保護基の除去は、その種類によって異なるが、一般に有機合成化学の分野で知られている方法("Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition" Ed. by T.W. Greene & P.G.M. Wuts, 1991, John Wiley & Sons, Inc. 等参照)又はそれらに準ずる方法によって除去することができる。

[B法] B法は、本発明の化合物(I)を別途製造する方法であり、下記の反応式によって示される。

【0132】

【化9】



【0133】上記式中 Ar^1 、 Ar^2 、X、 R^1 、 R^2 及び

R³は前述したものと同意義であり、R⁸はC1-6アルキル基またはC6-14アリール基を示す。

【0134】上記R⁸の定義における、「炭素数1乃至6個のアルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基が挙げられ、好適には炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基である。

【0135】「炭素数6乃至14個のアリール基」としては、例えば、フェニル基、インデニル基、ナフチル基、アントラセニル基のような炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素基を挙げることができ、好適にはフェニル基である。

【0136】これらのうち、好適なR⁸は、メチル基である。

【0137】本方法は、上記第A-2工程に示した方法に準じて、アルコール化合物(V)とアルデヒド化合物(VII)とを、不活性溶媒中、アセタール化試薬存在下で、反応で生成する水を除きながら反応させ、式(VIII)で表される化合物を製造し(第B-1工程)、次いで、化合物(VIII)をアミン化合物(III)と、不活性溶媒中、活性化試薬存在下で反応させて化合物(I)を製造する(第B-2工程)方法である。

【0138】第B-1工程は、ジオキサン化合物(VII)を製造する工程であり、アルコール化合物(V)とアルデヒド化合物(VII)とを、不活性溶媒中、アセタール化試薬存在下で、反応で生成する水を除きながら反応させることにより達成される。

【0139】アルデヒド化合物(VII)は、市販のものを用いるか又は当業者自明の方法により得ることができる。例えば、ジカルボン酸化合物(Ar²(CO₂H)₂)をエステル化合物(Ar²(CO₂R⁸)₂)とし、一方のエステル基をRed-Al等で還元した後活性二酸化マンガン等で酸化することにより得ることができる。

【0140】本工程は、上記第A-2工程に示した方法と同様にして達成される。

【0141】第B-2工程は、化合物(VIII)をアミン化合物(III)と、不活性溶媒中、活性化試薬存在下で反応させることにより達成される。

【0142】使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類等の非プロトン性溶媒又はそれらの混合物を挙げることができる。これらのうち好適には芳香族炭化水素類又はハロゲン化炭化水素類が挙げられ、特に好適にはトルエンである。

【0143】使用される活性化試薬としては、エステル類をアミド類に変換するのに有機合成化学で通常使用される活性化試薬であれば特に限定はないが、例えば、トリメチルアルミニウム、トリエチルアルミニウムのようなトリ(低級アルキル)アルミニウム類；シアン化ナトリウムのようなアルカリ金属シアン化物類；2-ヒドロキシピリジンのようなヒドロキシ芳香族含窒素複素環化合物類；ナトリウムメトキシド、ブチルリチウムのような塩基類；三臭化ホウ素のようなハロゲン化ホウ素類が挙げられる。これらのうちより好適なものはトリ(低級アルキル)アルミニウム類であり、特に好適にはトリメチルアルミニウムである。

【0144】使用される活性化試薬の量は、エステル化合物(VIII)に対し1乃至5モル当量であり、好適には1.5乃至3.0モル当量である。

【0145】アミン化合物(III)は、エステル化合物(VIII)に対し0.5乃至5モル当量用いることができ、好適には0.9乃至2.5モル当量である。

【0146】反応温度は、活性化試薬、使用する原料及び溶媒の種類によって異なるが、通常室温から溶媒の沸点温度の範囲であり、好適には50から90℃の範囲である。

【0147】反応時間は、活性化試薬、使用する原料、溶媒の種類並びに反応温度によって異なるが、通常0.5乃至24時間であり、好適には1乃至5時間である。

【0148】反応終了後、本反応の目的化合物(I)は、反応液に重曹水等を注いで活性化試薬を分解したのち、常法に従って反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去することによって得られる。

【0149】得られた化合物(I)は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

【0150】また、本反応で得た化合物が保護基を含む場合、A法の場合と同様に、保護基を除去することにより目的化合物(I)に誘導することができる。

【0151】化合物(I)の薬理上許容されるプロドラッグは、医薬品製造化学の分野において通常使用される方法により製造することができる。特に、薬理上許容されるプロドラッグのうち各種アシル誘導体は、水酸基のアシル化反応として通常用いられる方法により製造することができる。

【0152】このようにして得られた化合物(I)又は

その薬理上許容されるプロドラッグは、溶媒中、薬理上許容される酸又は塩基を加えることによって薬理上許容される塩に変換することができる。

【0153】使用される溶媒は特に限定はないが、例えば、ベンゼンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；アセトンのようなケトン類；アセトニトリルのようなニトリル類；ヘキサン、シクロヘキサンのような炭化水素類又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0154】使用される酸は、薬理上許容されるものであればよく、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸のような無機酸類；酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸のようなカルボン酸類；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸のようなスルホン酸類；グルタミン酸、アスパラギン酸のようなアミノ酸類を挙げることができる。

【0155】使用される塩基は、薬理上許容されるものであればよく、たとえばリチウム、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属の水酸化物若しくは炭酸塩；カルシウム、マグネシウムのようなアルカリ土類金属の水酸化物若しくは炭酸塩；アンモニウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、シクロヘキシルアミンのような有機塩基等を挙げることができる。

【0156】目的の塩は、化合物（I）と加えた酸又は塩基の溶液から通常結晶又は粉末として得られる。また、塩を含む溶液に塩を溶かさな溶媒を加えることにより沈殿物として得ることもでき、塩を含む溶液から溶媒を留去することによっても得ることができる。

【0157】本発明の化合物（I）及びその薬理上許容される塩は、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコッカス属、ムーコル属、ヒストプラズマ属、ブラストミセス属、コクシジオイデス属、パラコクシジオイデス属、トリコフィートン属、エピデルモフィートン属、ミクロスボルム属、マラセチア属、シュードアレシェリア属、スポロシリックス属、リノスポリジウム属、フォンセカエ属、ワンギエラ属、フィアロフォラ属、エキソフィアラ属、クラドスポリウム属、アルテルナリア属、オーレオバシジウム属、カエトミウム属、クルブラリア属、ドレクスレラ属、マイコセントロスポラ属、フォマ属、ヘンダーソヌラ属、スキタリジウム属、コリネスポラ属、レプトスフェリア属、マジュレラ属、ネオテスツジナ属、セドスポリウム属、ピレノケータ属、ジオトリウム属、トリコスボロン属、クリソスポリウム属、コプリヌス属、シゾフィルム属、ニューモシスチス属、コニジオボルス属、バシジオボルス属、ベシロミセス属、ベニシリウム属、アクレモニウム属、フザリウム属、スコ

ブラリオブシス属、サッカロミセス属、セファロスポリウム属、ロボア属、リゾプス属、リゾムーコル属又はアブシジア属等の真菌類等に対して優れた抗真菌活性を有する。また、化合物（I）の薬理上許容されるプロドラッグは、ヒト又は動物体内で加水分解等の化学的若しくは生物学的方法により開裂し、上記の優れた抗真菌活性を有する化合物（I）又はその塩を生成する。従って、化合物（I）及びその薬理上許容されるプロドラッグ並びにそれらの薬理上許容される塩は、医薬、特に抗真菌剤として使用することができる。医薬として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的または注射剤等による非経口的に投与することができる。

【0158】これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニット、ソルビットのような糖類；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 α -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのようなデンプン誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩類；リン酸カルシウムのようなリン酸塩類；炭酸カルシウムのような炭酸塩類；硫酸カルシウムのような硫酸塩類等）、結合剤（例えば、前記の賦形剤；ゼラチン；ポリビニルピロリドン；マグロゴール等）、崩壊剤（例えば、前記の賦形剤；クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾された、デンプンまたはセルロース誘導体等）、滑沢剤（例えば、タルク；ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；コロイドシリカ；ビーガム；ビーズワックス、ゲイロウのようなワックス類；硼酸；グリコール；フマル酸、アジピン酸のようなカルボン酸類；安息香酸ナトリウムのようなカルボン酸ナトリウム塩；硫酸ナトリウムのような硫酸類塩；ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；前記の賦形剤におけるデンプン誘導体等）、安定剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；無水酢酸；ソルビン酸等）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等）、懸濁化剤（例えば、ポリソルベ

ート80、カルボキシメチルセルロースナトリウム等)、希釈剤、製剤用溶剤(例えば、水、エタノール、グリセリン等)等の添加物を用いて周知の方法で製造される。

【0159】その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり1日下限1mg(好適には、5mg)、上限2000mg(好適には、1000mg)を、静脈内投与の場合には、1回当たり下限0.1mg(好適には0.5mg)、上限600mg(好適には、500mg)を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

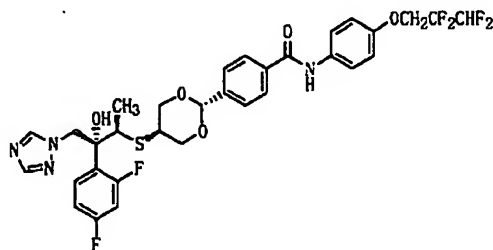
【0160】

【実施例】以下実施例、試験例及び製剤例を挙げて、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれに限定されるものではない。実施例1

4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-4'-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)ベンズアニリド及びそのシス異性体(例示化合物1-1)

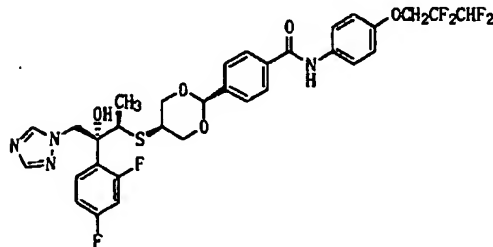
【0161】

【化10】



【0162】

【化11】



【0163】(1)市販の4-ホルミル安息香酸(5.0 g, 33.3 mmol)を、乾燥テトラヒドロフラン(100 ml)と乾燥N, N-ジメチルホルムアミド(1 ml)の混合物に溶かし、0℃に冷却し攪拌した。その中へ、二塩化オキサリル(3.8 ml, 43.3 mmol)を滴下した。混合物を室温で30分間攪拌した後、さらに40℃で20分間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、さらに真空ポンプで吸引して、4-ホルミルベンゾイル=クロリドを得た。Chem. Pharm. Bull., 44(2)巻, 314頁(1996年)に記載された4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)ア

ニリン(646 mg, 2.9 mmol)とN, N-ジイソプロピルエチルアミン(1.21 ml, 7.0 mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(8 ml)に溶かし、0℃にて攪拌した中へ、上で得た4-ホルミルベンゾイル=クロリド(561 mg, 3.33 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(2ml)溶液を滴下した。混合物を室温にて17時間攪拌した後、さらに40℃で20分間攪拌した。氷浴中で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を0.5N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を除き、得られた結晶性の残留物を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒より再結晶し、4-ホルミル-4'-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)ベンズアニリド634 mg(収率 62%)を薄黄色の結晶として得た。

【0164】融点152℃。

【0165】NMR スペクトル(400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 4.37 (2H, t, $J=12$ Hz), 6.07 (1H, tt, $J=53, 5$ Hz), 6.97 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.61 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.77 (1H, s), 8.03 (4H, s), 10.12 (1H, s)。

【0166】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3329, 1699, 1649, 1256, 1108。

【0167】マスマスペクトル m/z (EI) : 355 (M^+), 133 (100%), 105。

(2) (1)で得た4-ホルミル-4'-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)ベンズアニリド(300 mg, 0.84 mmol)、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(特開平8-333350に記載; 253 mg, 0.70 mmol)、p-トルエンスルホン酸・1水和物(160 mg, 0.84 mmol)、乾燥テトラヒドロフラン(10 ml)及び乾燥ジクロロメタン(5 ml)の混合溶液に、モレキュラシーブス4A(3 g)を加え、混合物を室温にて2日間攪拌した。0℃にて反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、モレキュラシーブスを濾過して除き、濾液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を除き、得られた油状の残渣を、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1)混合溶媒で溶出して標記目的化合物であるトランス異性体87 mg(収率18%)を白色固体として得た。さらに酢酸エチル-ヘキサン(4:1)混合溶媒で溶出してシス異性体55 mg(収率11%)を無色油状物として得た。トランス異性体は酢酸エチル-イソプロピルエーテルより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

トランス異性体

融点156℃。

【0168】NMR スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ ppm :

1.21 (3H, d, J=7 Hz), 3.36 (1H, q, J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, J=11 Hz), 3.78 (1H, t, J=11 Hz), 4.36 (2H, t, J=12 Hz), 4.42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, d, J=1 Hz), 5.06 (1H, d, J=14 Hz), 5.54 (1H, s), 6.07 (1H, tt, J=53, 5 Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 6.95 (2H, d, J=9 Hz), 7.3-7.4 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=9 Hz), 7.62 (2H, d, J=9 Hz), 7.74 (1H, s), 7.80 (2H, s), 7.88 (2H, d, J=9 Hz).

【0169】IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 3322, 1656, 1512, 1251, 1139.

【0170】マスペクトル m/z (FAB): 697 (M^+ +1).

【0171】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -59° ($c=0.57$, CHCl₃).

シス異性体

NMR スペクトル (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.23 (3H, d, J=7 Hz), 3.22 (1H, t, J=2 Hz), 3.44 (1H, q, J=7 Hz), 4.2-4.5 (4H, m), 4.35 (2H, t, J=12 Hz), 4.87 (1H, d, J=14 Hz), 4.97 (1H, s), 5.15 (1H, d, J=14 Hz), 5.66 (1H, s), 6.07 (1H, tt, J=53, 5 Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 6.95 (2H, d, J=8 Hz), 7.3-7.5 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=8 Hz), 7.64 (2H, d, J=8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.88 (2H, d, J=8 Hz).

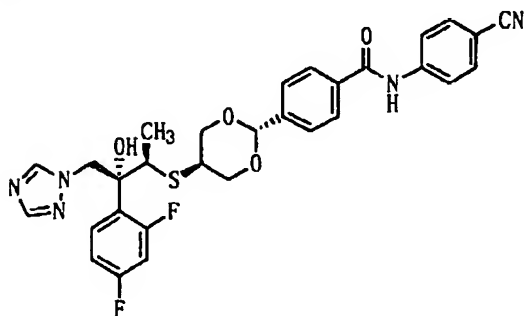
【0172】マスペクトル m/z (FAB): 697 (M^+ +1).

実施例2

4'-シアノ-4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキササン-2-イル]ベンズアニリド及びそのシス異性体 (例示化合物2-1)

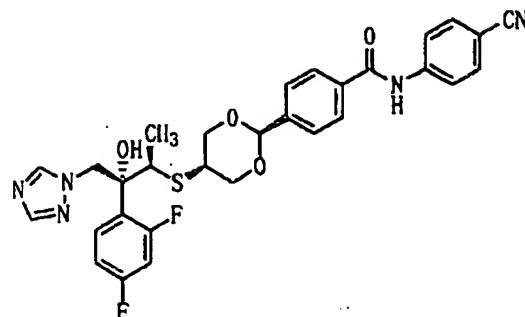
【0173】

【化12】



【0174】

【化13】



【0175】(1) 実施例1-(1)と同様にして、市販の4-アミノベンズニトリル (343mg, 2.9 mmol)

と、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.21 ml, 7.0 mmol)、4-ホルミルベンゾイルクロリド (561 mg, 3.33 mmol) 及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン (触媒量) とを反応させ、処理することにより得られた油状の残渣を、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1) 混合溶媒で溶出して4'-シアノ-4-ホルミルベンズアニリド 81 mg (収率 11%) を薄黄色の固体として得た。酢酸エチルより再結晶し、薄黄色粉状結晶を得た。

【0176】融点236℃。

【0177】NMR スペクトル (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.85 (2H, d, J=8 Hz), 8.00 (2H, d, J=8 Hz), 8.08 (2H, d, J=8 Hz), 8.15 (2H, d, J=8 Hz), 10.13 (1H, s), 10.85 (1H, s).

【0178】IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 3368, 223, 1685, 1518.

【0179】マスペクトル m/z (EI): 250 (M^+), 133 (100%), 105.

(2) 実施例1-(2)と同様にして、(1)で得た4'-シアノ-4-ホルミルベンズアニリド (75 mg, 0.30 mmol) と、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (98 mg, 0.27 mmol) 及びp-トルエンスルホン酸・1水和物 (62 mg, 0.32 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物であるトランス異性体を白色固体として30 mg (収率19%)、シス異性体を白色固体として20 mg (収率12%) 得た。トランス異性体は酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。トランス異性体

融点176℃。

【0180】NMR スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.22 (3H, d, J=7 Hz), 3.36 (1H, q, J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, J=11 Hz), 3.79 (1H, t, J=11 Hz), 4.42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.55 (1H, dd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, d, J=1 Hz), 5.05 (1H, d, J=14 Hz), 5.55 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.65 (2H, d,

J=8 Hz), 7.68 (2H, d, J=8 Hz), 7.80 (2H, s), 7.80 (2H, d, J=8 Hz), 7.89 (2H, d, J=8 Hz), 7.93 (1H, s).

【0181】IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 3371, 2225, 1679, 1512, 1319, 1139.

【0182】マスペクトル m/z (FAB): 592 (M^+ +1).

【0183】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -52° ($c=0.60$, AcOEt).

シス異性体

NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, d, J=7 Hz), 3.22 (1H, t, J=2 Hz), 3.44 (1H, q, J=7 Hz), 4.2-4.5 (4H, m), 4.86 (1H, d, J=14 Hz), 4.97 (1H, s), 5.15 (1H, d, J=14 Hz), 5.67 (1H, s), 6.6-6.8 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.67 (2H, d, J=8 Hz), 7.67 (2H, d, J=8 Hz), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.80 (2H, d, J=8 Hz), 7.88 (2H, d, J=8 Hz), 8.02 (1H, bs).

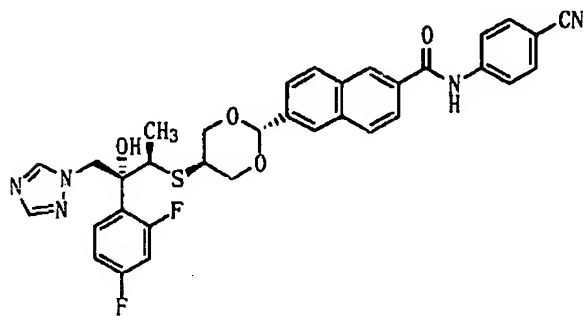
【0184】マスペクトル m/z (FAB): 592 (M^+ +1).

実施例3

4'-シアノ-6-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキササン-2-イル]-2-ナフトアニリド (例示化合物2-2)

【0185】

【化14】



【0186】(1) 市販の2, 6-ナフトレンジカルボン酸ジメチル (500 mg, 2.1 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (120ml) 溶液を -50°C に冷却し攪拌した中へ, Red-Al (0.61 ml, アルドリッチ社製、65%トルエン溶液、2.1 mmol) を滴下した。混合物を -50°C で1時間攪拌した後、さらに室温で1.5時間攪拌した。室温で酢酸エチル、水、0.5N (+)-酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を順に加え、混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を除き、得られた残渣を、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1) 混合溶媒で溶出してメチル=6-ヒドロキシメチル-2-ナフトレンカルボキシラート 288 mg (収率65%) を白色の固体として得た。これを酢

酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

【0187】融点 122°C 。

【0188】NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.80 (1H, t, J=6 Hz), 3.99 (3H, s), 4.90 (2H, d, J=6 Hz), 7.55 (1H, d, J=9 Hz), 7.8-7.9 (2H, m), 7.96 (1H, d, J=9 Hz), 8.07 (1H, d, J=9 Hz), 8.61 (1H, s).

【0189】IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 3252, 1716.

【0190】マスペクトル m/z (EI): 216 (M^+ , 100%).

【0191】元素分析値: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$ として計算値: C, 72.21; H, 5.59; N, 0.00. 分析値: C, 72.11; H, 5.39; N, 0.00.

(2) (1) で得たメチル=6-ヒドロキシメチル-2-ナフトレンカルボキシラート (266 mg, 1.23 mmol) のジクロロメタン (30 ml) 溶液に活性二酸化マンガ (2.1 g) を加え、混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応液をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2) 混合溶媒で溶出して、メチル=6-ホルミル-2-ナフトレンカルボキシラート 237 mg (収率 90%) を白色の固体として得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色綿状結晶を得た。

【0192】融点 127°C 。

【0193】NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.97 (3H, s), 7.98 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 8.0-8.1 (2H, m), 8.13 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 8.34 (1H, s), 8.62 (1H, s), 10.16 (1H, s).

【0194】IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 1718, 1696, 1682.

【0195】マスペクトル m/z (EI): 214 (M^+), 183 (100%).

【0196】元素分析値: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3$ として計算値: C, 72.89; H, 4.71; N, 0.00. 分析値: C, 72.60; H, 4.53; N, 0.00.

(3) (2) で得たメチル=6-ホルミル-2-ナフトレンカルボキシラート (227 mg, 1.06 mmol)、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (381 mg, 1.06 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸・1水和物 (363 mg, 1.91 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (50 ml) 混合溶液を、ロータリーエバポレータにて濃縮し、真空ポンプで室温にて吸引し乾燥した。得られた残渣に乾燥テトラヒドロフラン (40 ml) を加えて溶かし、上記と同様に濃縮、乾燥した。同様の操作をさらに2回繰り返した後、残渣に乾燥テトラヒドロフラン (50 ml) を加えて溶かし、飽

和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で攪拌している中へ注ぎ込んだ。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を除き、得られた油状の残渣を、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2) 混合溶媒で溶出してメチル=6-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-2-ナフタレンカルボキシラート (トランス異性体) 331 mg (収率56%) を白色固体として得た。さらに酢酸エチル-ヘキサン (3:1) 混合溶媒で溶出してメチル=6-[シス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-2-ナフタレンカルボキシラート (シス異性体) 77 mg (収率14%) を無色油状物として得た。トランス異性体は酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色綿状結晶を得た。

トランス異性体

融点153℃。

【0197】NMR スペクトル (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.22 (3H, d, J=7 Hz), 3.37 (1H, q, J=7 Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.81 (1H, t, J=11 Hz), 3.83 (1H, t, J=11 Hz), 3.99 (3H, s), 4.46 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.58 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.86 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, s), 5.06 (1H, d, J=14 Hz), 5.66 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=9 Hz), 7.80 (2H, s), 7.91 (1H, d, J=9 Hz), 7.98 (1H, d, J=9 Hz), 8.01 (1H, s), 8.07 (1H, dd, J=9, 1 Hz), 8.61 (1H, s)。

【0198】IRスペクトル ν_{max} KBr cm⁻¹ : 3445, 1718, 1708, 1139。

【0199】マスペクトル m/z (FAB) : 556 (M⁺+1)。

【0200】元素分析値: C₂₈H₂₇F₂N₃O₅Sとして計算値: C, 60.53; H, 4.90; N, 7.56; F, 6.84。分析値: C, 60.52; H, 4.86; N, 7.56; F, 6.87。

シス異性体

NMR スペクトル (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.24 (3H, d, J=7 Hz), 3.23 (1H, t, J=2 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.2-4.5 (4H, m), 4.88 (1H, d, J=14 Hz), 4.97 (1H, d, J=1 Hz), 5.17 (1H, d, J=14 Hz), 5.78 (1H, s), 6.6-6.8 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.71 (1H, dd, J=9, 1 Hz), 7.77 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8 Hz), 7.98 (1H, d, J=8 Hz), 8.03 (1H, s), 8.07 (1H, dd, J=9, 1 Hz), 8.61 (1H, s)。

【0201】マスペクトル m/z (FAB) : 556 (M⁺+1)。

(4) 窒素雰囲気下、市販の4-アミノベンゾニトリル (85 mg, 0.72 mmol) の乾燥トルエン (4ml) 溶液を室温で攪拌した中へ、トリメチルアルミニウム (0.67 ml, 1.07M n-ヘキサン溶液, 0.72 mmol) を滴下した。混合物を室温で10分間攪拌した後、(3) で得たメチル=6-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-2-ナフタレンカルボキシラート (100mg, 0.18 mmol) の乾燥トルエン (3 ml) 溶液を滴下した。混合物を80℃で2.5時間攪拌した後、室温で水、0.5N (+)-酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を順に加え、混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を除き、得られた残渣を、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:1) 混合溶媒で溶出して標記目的化合物99 mg (収率 85 %) を無色油状物として得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

【0202】融点114℃。

【0203】NMR スペクトル (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.23 (3H, d, J=7 Hz), 3.38 (1H, q, J=7 Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.82 (1H, t, J=11 Hz), 3.84 (1H, t, J=11 Hz), 4.46 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.59 (1H, dd, J=11, 5, 2 Hz), 4.86 (1H, d, J=14 Hz), 5.06 (1H, d, J=1 Hz), 5.06 (1H, d, J=14 Hz), 5.68 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.69 (2H, d, J=9 Hz), 7.70 (1H, d, J=9 Hz), 7.80 (2H, s), 7.85 (2H, d, J=9 Hz), 7.92 (1H, dd, J=9, 1 Hz), 8.00 (2H, d, J=9 Hz), 8.06 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.39 (1H, s)。

【0204】IRスペクトル ν_{max} KBr cm⁻¹ : 3395, 2225, 1681, 1513, 1138。

【0205】マスペクトル m/z (FAB) : 642 (M⁺+1)。

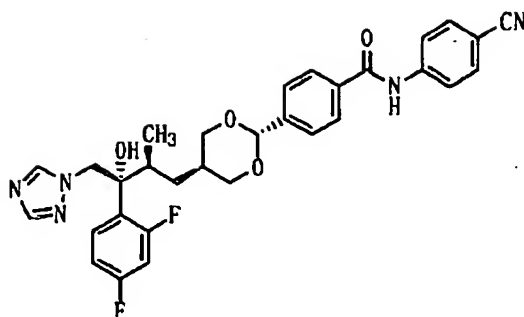
【0206】比旋光度 [α]_D²⁵ -61° (c=0.60, CHCl₃)。

実施例4

4'-シアノ-4-[トランス-5-[(2S, 3R) -3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-1, 3-ジオキサン-2-イル]ベンズアニリド及びそのシス異性体 (例示化合物2-3)

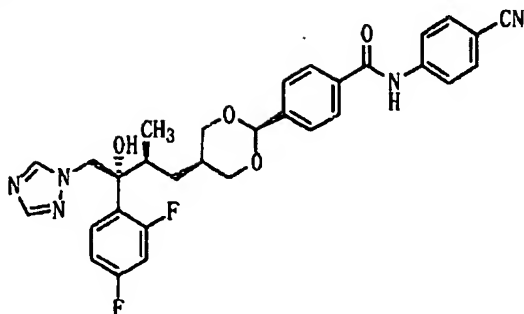
【0207】

【化15】



【0208】

【化16】



【0209】実施例1-(2)と同様にして、実施例2-(1)で得た4'-シアノ-4-ホルミルベンズアニリド (78 mg, 0.31 mmol) と、(4S, 5R)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1,5-ヘキサンジオール (特開平11-80135に記載; 100 mg, 0.29 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸・1水和物 (99 mg, 0.52 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物であるトランス異性体を白色固体として100 mg (収率59%)、シス異性体を無色油状物として23 mg (収率14%) 得た。トランス異性体は酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

トランス異性体

融点159°C。

【0210】NMR スペクトル (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.86 (3H, d, $J=7$ Hz), 1.15 (1H, ddd, $J=14, 10, 2$ Hz), 1.49 (1H, ddd, $J=14, 10, 2$ Hz), 2.0-2.1 (1H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 3.60 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.62 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.23 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.35 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.50 (1H, d, $J=14$ Hz), 4.90 (1H, s), 4.96 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.51 (1H, s), 6.6-6.8 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.64 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.79 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.88 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.94 (1H, bs)。

【0211】IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3426, 225, 1681, 1513, 1138。

【0212】マスペクトル m/z (FAB) : 574 ($M^+ + 1$)。

【0213】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -60° ($c=0.56$, CHCl_3)。

シス異性体

NMR スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.78 (3H, d, $J=7$ Hz), 1.5-1.8 (2H, m), 2.1-2.3 (1H, m), 2.5-2.6 (1H, m), 4.0-4.3 (4H, m), 4.65 (1H, d, $J=14$ Hz), 4.76 (1H, s), 4.91 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.60 (1H, s), 6.6-6.8 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.61 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.64 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.81 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.88 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.18 (1H, bs)。

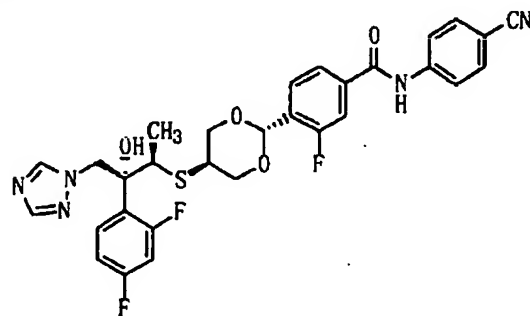
【0214】マスペクトル m/z (FAB) : 574 ($M^+ + 1$)。

実施例5

4'-シアノ-4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキササン-2-イル]-3-フルオロベンズアニリド (例示化合物2-21)

【0215】

【化17】



【0216】(1) J. Med. Chem., 35(5)巻, 877頁 (1992年) に記載されたメチル=3-フルオロ-4-ブロモメチルベンズアート (80 mg, 0.32 mmol) を乾燥ジメチルスルホキシド (4.5ml) と乾燥ジクロロメタン (3ml) の混合物に溶かし、0°Cに冷却し攪拌した。その中へ、トリメチルアミン=N-オキシド・2水和物 (180 mg, 1.62 mmol) を滴下し、混合物を室温で2時間攪拌した。室温で水を加え、混合物を水と酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒 (混合比1:1) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧

下で溶媒を除き、得られた残渣を、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:10) 混合溶媒で溶出してメチル=3-フルオロ-4-ホルミルベンゾアート 29 mg (収率 48 %) を白色の固体として得た。

【0217】NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.97 (3H, s), 7.85 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 7.9-8.0 (2H, m), 10.43 (1H, s)。

【0218】マスペクトル m/z (EI) : 182 (M^+ , 100 %)。

(2) 実施例3-(3)と同様にして、(1)で得たメチル=3-フルオロ-4-ホルミルベンゾアート (105 mg, 0.58 mmol) と、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシアチル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (207 mg, 0.58 mmol) 及び p -トルエンスルホン酸・1水和物 (199 mg, 1.04 mmol) とを反応させ処理することにより、メチル=4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-3-フルオロベンゾアート (トランス異性体) を無色油状物として 106 mg (収率 35 %)、メチル=4-[シス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-3-フルオロベンゾアート (シス異性体) を無色油状物として 29 mg (収率 10 %) 得た。

トランス異性体

NMR スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.21 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.35 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.4-3.6 (1H, m), 3.77 (1H, t, $J=11\text{Hz}$), 3.79 (1H, t, $J=11\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.39 (1H, ddd, $J=11, 5, 2\text{Hz}$), 4.52 (1H, ddd, $J=11, 5, 2\text{Hz}$), 4.84 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 5.79 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 7.80 (2H, s), 7.86 (1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$)。

【0219】マスペクトル m/z (FAB) : 524 (M^+ +1)。

【0220】高分解能マスペクトル: m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_3\text{F}_3\text{S}$ として計算値: 524.1467。実測値: 524.1457

シス異性体

NMR スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.18 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.1-3.2 (1H, m), 3.40 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.87 (3H, s), 4.2-4.5 (4H, m), 4.83 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4.95 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 5.12 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 5.84 (1H, s), 6.6-6.8 (2H, m), 7.2-7.4 (1H, m), 7.66 (1H, dd, $J=11, 1\text{Hz}$), 7.7-7.8 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.81 (1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$)。

【0221】マスペクトル m/z (FAB) : 524 (M^+ +1)。

(3) 実施例3-(4)と同様にして、市販の4-アミノベンゾニトリル (98 mg, 0.83 mmol) と、トリメチルアルミニウム (0.78 ml, 1.07M n -ヘキサン溶液、0.83 mmol) 及び (2) で得たメチル=4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-3-フルオロベンゾアート (109mg, 0.21 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物 95 mg (収率 75 %) を無色油状物として得た。酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

【0222】融点 110°C 。

【0223】NMR スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.22 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.36 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.5-3.6 (1H, m), 3.78 (1H, t, $J=11\text{Hz}$), 3.80 (1H, t, $J=11\text{Hz}$), 4.41 (1H, ddd, $J=11, 5, 2\text{Hz}$), 4.54 (1H, dd, $J=11, 5, 2\text{Hz}$), 4.85 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 5.07 (1H, s), 5.80 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.68 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.7-7.8 (3H, m), 7.80 (2H, s), 7.96 (1H, bs)。

【0224】IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3343, 2226, 1685, 1512, 1141。

【0225】マスペクトル m/z (FAB) : 610 (M^+ +1)。

【0226】高分解能マスペクトル (FAB) : m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}_5\text{F}_3\text{S}$ として計算値: 610.1736, 実測値: 610.1750。

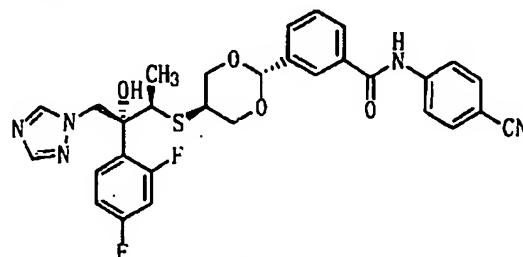
【0227】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -65° ($c=0.53$, CHCl_3)。

実施例6

4'-シアノ-3-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]ベンズアニリド (例示化合物2-25)

【0228】

【化18】



【0229】(1) 実施例3-(3)と同様にして、Chem. Ber., 45巻, 1585頁 (1912年)に記載されたメチル=3-ホルミルベンゾアート (188 mg, 1.2 mmol) と、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-

—3—[[1—(ヒドロキシメチル)—2—ヒドロキシエチル]チオ]—1—(1H—1, 2, 4—トリアゾール—1—イル)—2—ブタノール (412 mg, 1.2 mmol) 及びp—トルエンスルホン酸・1水和物 (394 mg, 2.1 mmol) とを反応させ処理することにより、メチル=3—[トランス—5—[[(1R, 2R)—2—(2, 4—ジフルオロフェニル)—2—ヒドロキシ—1—メチル—3—(1H—1, 2, 4—トリアゾール—1—イル) プロピル]チオ]—1, 3—ジオキサン—2—イル]ベンゾアートを無色油状物として228 mg (収率39%) 得た。

【0230】NMR スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.21 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.34 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.75 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.78 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.93 (3H, s), 4.41 (1H, ddd, $J=11, 4, 2$ Hz), 4.53 (1H, ddd, $J=11, 4, 2$ Hz), 4.85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.06 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.07 (1H, s), 5.52 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.2-7.4 (1H, m), 7.47 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.79 (2H, s), 8.04 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.18 (1H, s)。

【0231】マスペクトル m/z (FAB) : 506 ($M^+ + 1$)。 (2) 実施例3—(4)と同様にして、市販の4—アミノベンズニトリル (138mg, 1.2 mmol) と、トリメチルアルミニウム (1.08 ml, 1.07M n—ヘキサン溶液、1.2 mmol) 及び(1)で得たメチル=3—[トランス—5—[[(1R, 2R)—2—(2, 4—ジフルオロフェニル)—2—ヒドロキシ—1—メチル—3—(1H—1, 2, 4—トリアゾール—1—イル) プロピル]チオ]—1, 3—ジオキサン—2—イル]ベンゾアート (147mg, 0.29 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物162 mg (収率 94 %) を薄黄色油状物として得た。これを酢酸エチル—ヘキサンより再結晶し、薄黄色粉状結晶を得た。

【0232】融点105°C。

【0233】NMR スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.77 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.80 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.42 (1H, ddd, $J=11, 4, 2$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J=11, 4, 2$ Hz), 4.85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.06 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.08 (1H, s), 5.56 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.56 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.68 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.80 (2H, s), 7.81 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.98 (1H, s), 8.00 (1H, bs)。

【0234】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3331, 225, 1681, 1514, 1139。

【0235】マスペクトル m/z (FAB) : 592 ($M^+ + 1$)。

【0236】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -64° ($c=0.56$, CHCl_3)。

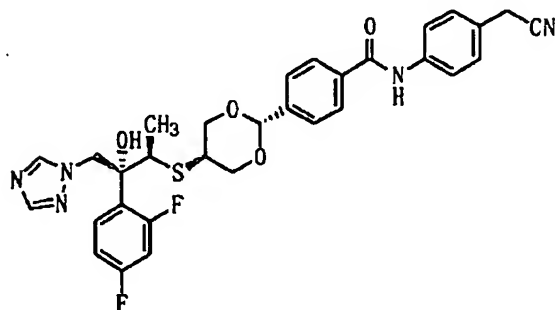
実施例7

4'—(シアノメチル)—4—[トランス—5—

[[(1R, 2R)—2—(2, 4—ジフルオロフェニル)—2—ヒドロキシ—1—メチル—3—(1H—1, 2, 4—トリアゾール—1—イル) プロピル]チオ]—1, 3—ジオキサン—2—イル]ベンズアニリド及びそのシス異性体 (例示化合物3—1)

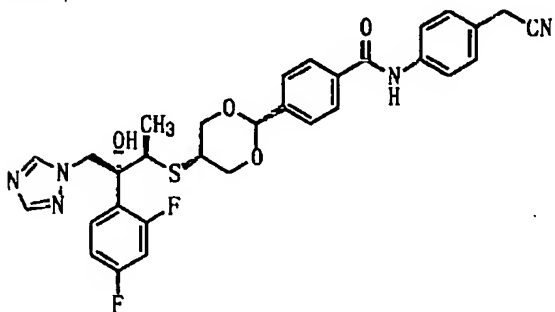
【0237】

【化19】



【0238】

【化20】



【0239】(1) 実施例2—(1)と同様にして、市販の4—アミノベンジル=シアニド (329 mg, 2.5 mmol) と、N, N—ジイソプロピルエチルアミン (0.91 ml, 5.2 mmol)、4—ホルミルベンズイル=クロリド (350 mg, 2.1 mmol) 及び4—(ジメチルアミノ)ピリジン (触媒量) とを反応させ、処理することにより、4'—(シアノメチル)—4—ホルミルベンズアニリド370 mg (収率 67 %) を薄黄色の固体として得た。これを酢酸エチル—テトラヒドロフラン混合溶媒より再結晶し、薄黄色粉状結晶を得た。

【0240】融点194°C。

【0241】NMR スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.77 (2H, s), 7.37 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.69 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.84 (1H, bs), 8.02 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.04 (2H, d, $J=8$ Hz), 10.13 (1H, s)。

【0242】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3343, 2253, 1699, 1666, 1597, 1526。

【0243】マスペクトル m/z (FAB) : 265 ($M^+ + 1$)。

(2) 実施例1—(2)と同様にして、(1)で得た4'—(シアノメチル)—4—ホルミルベンズアニリド (160 mg, 0.61 mmol) と、(2R, 3R)—2—(2, 4—ジフルオロフェニル)—3—[[1—(ヒドロキシメチル)—2—ヒドロキシエチル]チオ]—1—

(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (189 mg, 0.53 mmol) 及びp-トルエンスルホン酸・1水和物 (181 mg, 0.96 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物であるトランス異性体を薄黄色固体として61 mg (収率19%)、シス異性体を白色固体として35 mg (収率11%) 得た。トランス異性体は酢酸エチル-テトラヒドロフランより再結晶し、白色粉状結晶を得た。シス異性体は酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、薄黄色粉状結晶を得た。

トランス異性体

融点188°C。

【0244】NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 3.76 (2H, s), 4.42 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.55 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.05 (1H, s), 5.05 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.54 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.63 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.80 (3H, bs), 7.68 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.89 (2H, d, $J=8$ Hz)。

【0245】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3372, 2250, 1663, 1517, 1139。

【0246】マスペクトル m/z (FAB) : 606 (M^+ +1)。

【0247】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -68° ($c=0.51$, CHCl_3)。

シス異性体

融点145°C。

【0248】NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.23 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.22 (1H, t, $J=2$ Hz), 3.44 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.75 (2H, s), 4.2-4.5 (4H, m), 4.87 (1H, d, $J=14$ Hz), 4.96 (1H, s), 5.15 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.67 (1H, s), 6.6-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.68 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.82 (1H, bs), 7.88 (2H, d, $J=8$ Hz)。

【0249】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3408, 2250, 1669, 1516, 1135。

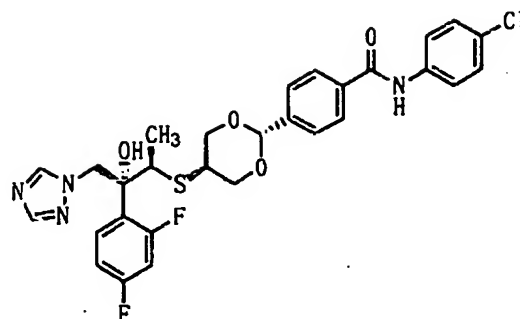
【0250】マスペクトル m/z (EI) : 605 (M^+), 133 (100%)。

実施例8

4'-クロロ-4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキササン-2-イル]ベンズアニリド及びそのシス異性体 (例示化合物4-1)

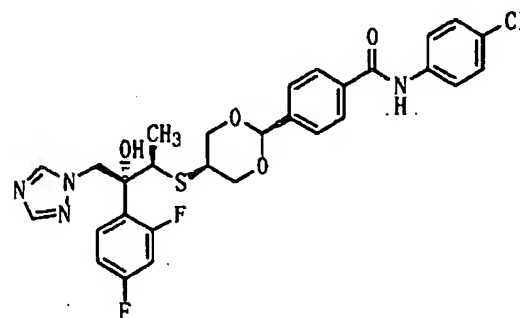
【0251】

【化21】



【0252】

【化22】



【0253】(1) 実施例2-(1)と同様にして、市販の4-クロロアニリン (354 mg, 2.8 mmol) と、トリエチルアミン (0.7 ml, 5.0 mmol)、4-ホルミルベンゾイル=クロリド (700 mg, 4.2 mmol) 及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン (触媒量) とを反応させ、処理することにより、4'-クロロ-4-ホルミルベンズアニリド489 mg (収率 68 %) を白色の固体として得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

【0254】融点173°C。

【0255】NMR スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7.37 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.61 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.82 (1H, bs), 8.02 (4H, s), 10.12 (1H, s)。

【0256】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3294, 1703, 1645, 1531, 1091。

【0257】マスペクトル m/z (EI) : 259 (M^+), 133 (100%)。

【0258】元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$ として計算値: C, 64.75; H, 3.88; N, 5.39。分析値: C, 64.48; H, 3.87; N, 5.36。

(2) 実施例3-(3)と同様にして、(1)で得た4'-クロロ-4-ホルミルベンズアニリド (300 mg, 1.2 mmol) と、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (359 mg, 1.0 mmol) 及びp-トルエンスルホン酸・1水和物 (342 mg, 1.8 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物であるトランス異性体を白色固体として290 mg (収率48%)、シス異性体を無色油状物とし

て82 mg (収率14%) 得た。トランス異性体は酢酸エチルヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

トランス異性体

融点210°C。

【0259】NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.78 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.42 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.55 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.04 (1H, d, $J=1$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.54 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.2-7.5 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.61 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.62 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.76 (1H, bs), 7.80 (2H, s), 7.88 (2H, d, $J=8$ Hz)。

【0260】IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3396, 1659, 1531, 1140, 1080。

【0261】マスペクトル m/z (FAB) : 601 ($M^+ + 1$)。

【0262】元素分析値: $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ として計算値: C, 57.95; H, 4.53; N, 9.32; F, 6.32。分析値: C, 58.02; H, 4.74; N, 9.20; F, 6.20。

【0263】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -63° ($c=0.63$, CHCl_3)。

シス異性体

NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.23 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.21 (1H, t, $J=2$ Hz), 3.44 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.2-4.5 (4H, m), 4.86 (1H, d, $J=14$ Hz), 4.96 (1H, s), 5.15 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.66 (1H, s), 6.6-6.8 (2H, m), 7.2-7.5 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.61 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.82 (1H, bs), 7.87 (2H, d, $J=8$ Hz)。

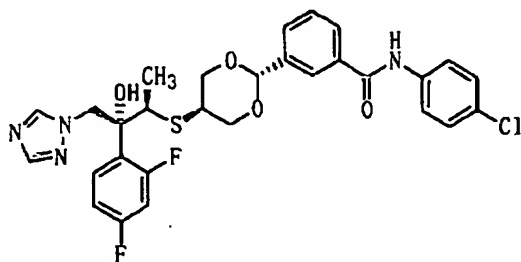
【0264】マスペクトル m/z (FAB) : 601 ($M^+ + 1$)。

実施例9

4'-クロロ-3-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]ベンズアニリド (例示化合物4-25)

【0265】

【化23】



【0266】実施例3-(4)と同様にして、市販の4'-クロロアニリン (81 mg, 0.63 mmol) と、トリメチルアルミニウム (0.59 ml, 1.07M n-ヘキサン溶液、0.63

mmol) 及び実施例6-(1)で得たメチル=3-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]ベンズアニリド (80mg, 0.16 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物80 mg (収率 84 %) を薄黄色油状物として得た。これを酢酸エチルヘキサンより再結晶し、薄黄色粉状結晶を得た。

【0267】融点90°C。

【0268】NMR スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.7 (1H, m), 3.77 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.80 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.42 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.5-4.6 (1H, m), 4.85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.06 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.07 (1H, s), 5.56 (1H, s), 6.7-6.9 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.53 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.61 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.80 (2H, s), 7.82 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.97 (1H, s)。

【0269】IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3307, 1659, 1528, 1139。

【0270】マスペクトル m/z (FAB) : 601 ($M^+ + 1$)。

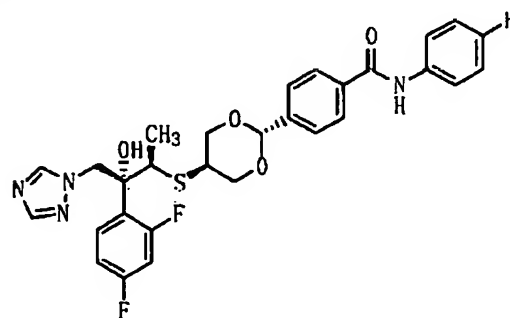
【0271】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -65° ($c=0.49$, CHCl_3)。

実施例10

4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-4'-フルオロベンズアニリド 及びそのシス異性体 (例示化合物5-1)

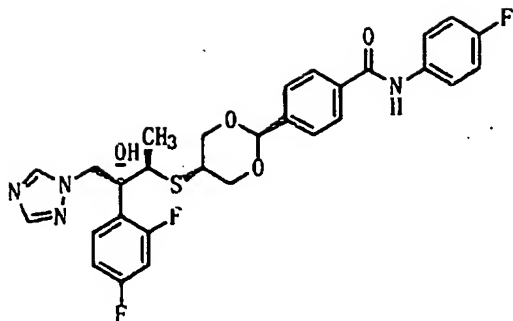
【0272】

【化24】



【0273】

【化25】



【0274】(1) 実施例1-(1)と同様にして、市販の4-フルオロアニリン (308 mg, 2.8 mmol) と、トリエチルアミン (0.7 ml, 5.0 mmol)、4-ホルミルベンゾイル=クロリド (700 mg, 4.2 mmol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) とを反応させ、処理することにより、4'-フルオロ-4-ホルミルベンズアニリド 527 mg (収率 78%) を白色の固体として得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

【0275】融点 158°C。

【0276】NMR スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7.10 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.61 (2H, dd, $J=9, 5$ Hz), 7.80 (1H, bs), 8.02 (4H, s), 10.12 (1H, s)。

【0277】IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3321, 1704, 1650, 1515, 1219。

【0278】マスペクトル m/z (EI) : 243 (M^+), 133 (100%)。

【0279】元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$ として計算値: C, 69.13; H, 4.14; N, 5.76。分析値: C, 69.00; H, 3.87; N, 5.82。

(2) 実施例3-(3)と同様にして、(1)で得た4'-フルオロ-4-ホルミルベンズアニリド (300 mg, 1.2 mmol) と、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (385 mg, 1.1 mmol) 及びp-トルエンスルホン酸・1水和物 (366 mg, 1.9 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物であるトランス異性体を無色油状物として 306 mg (収率 48%)、シス異性体を無色油状物として 78 mg (収率 12%) 得た。トランス異性体は酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

トランス異性体

融点 104°C。

【0280】NMR スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.78 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.42 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.55 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.05 (1H, s), 5.06 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.54 (1H, s), 6.7-6.8

(2H, m), 7.08 (2H, t, $J=8$ Hz), 7.3-7.5 (1H, m), 7.5-7.7 (2H, m), 7.63 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.75 (1H, bs), 7.80 (2H, s), 7.88 (2H, d, $J=8$ Hz)。

【0281】IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3330, 1654, 1510, 1212, 1139。

【0282】マスペクトル m/z (FAB) : 585 (M^+)。

【0283】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -68° ($c=0.64$, CHCl_3)。

シス異性体

NMR スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.23 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.21 (1H, t, $J=2$ Hz), 3.44 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.2-4.5 (4H, m), 4.86 (1H, d, $J=14$ Hz), 4.96 (1H, s), 5.15 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.66 (1H, s), 6.6-6.8 (2H, m), 7.07 (2H, t, $J=8$ Hz), 7.2-7.5 (1H, m), 7.5-7.7 (2H, m), 7.65 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.78 (2H, bs), 7.79 (1H, s), 7.88 (2H, d, $J=8$ Hz)。

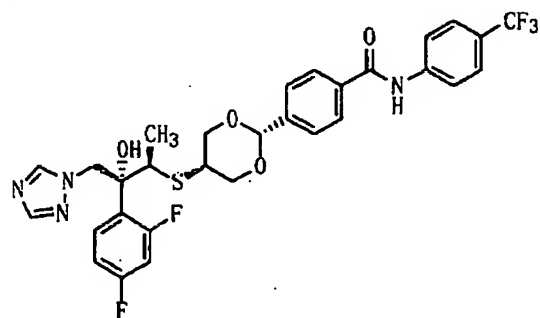
【0284】マスペクトル m/z (FAB) : 585 (M^+)。

実施例 11

4-[トランス-5-[[[1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサソ-2-イル]-4'-(トリフルオロメチル)ベンズアニリド及びそのシス異性体 (例示化合物 6-1)

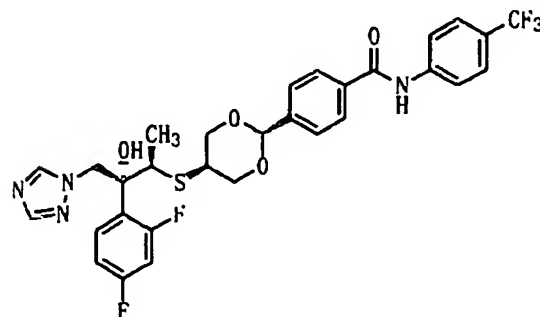
【0285】

【化26】



【0286】

【化27】



【0287】(1) 実施例2-(1)と同様にして、市販の4-(トリフルオロメチル)アニリン (446 mg, 2.8 mmol) と、トリエチルアミン (0.6 ml, 4.4 mmol)、4-ホルミルベンゾイル=クロリド (700 mg, 4.2 mmol)

1) 及び 4- (ジメチルアミノ)ピリジン (触媒量) とを反応させ、処理することにより、4-ホルミル-4'-(トリフルオロメチル)ベンズアニリド 577 mg (収率 71%) を白色の固体として得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色綿状結晶を得た。

【0288】融点 173°C。

【0289】NMR スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7.67 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.80 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.93 (1H, bs), 8.05 (4H, s), 10.13 (1H, s)。

【0290】IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3312, 1702, 1650, 1533, 1322。

【0291】マスペクトル m/z (EI) : 293 (M^+), 133 (100%)。

(2) 実施例 3-(3) と同様にして、(1) で得た 4-ホルミル-4'-(トリフルオロメチル)ベンズアニリド (300 mg, 1.0 mmol) と、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (334 mg, 0.93 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸・1水和物 (318 mg, 1.7 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物であるトランス異性体を白色固体として 275 mg (収率 47%)、シス異性体を無色油状物として 58 mg (収率 10%) 得た。トランス異性体は酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

トランス異性体

融点 210°C。

【0292】NMR スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.77 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.79 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.41 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.55 (1H, dd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=1$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.55 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.64 (4H, d, $J=8$ Hz), 7.78 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.80 (2H, s), 7.90 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.91 (1H, bs)。

【0293】IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3399, 1665, 1531, 1325, 1139。

【0294】マスペクトル m/z (FAB) : 635 (M^+ + 1)。

【0295】元素分析値: $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ として計算値: C, 56.78; H, 4.29; N, 8.83; F, 14.97。分析値: C, 56.70; H, 4.46; N, 8.90; F, 14.67。

【0296】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -64° ($c=0.54$, CHCl_3)。

シス異性体

NMR スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.23 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.22 (1H, t, $J=2$ Hz), 3.44 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.2-4.5 (4H, m), 4.86 (1H, d, $J=14$ Hz), 4.96 (1H, s), 5.15 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.67 (1H, s), 6.6-

6.8 (2H, m), 7.2-7.5 (1H, m), 7.64 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.79 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.89 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.93 (1H, bs)。

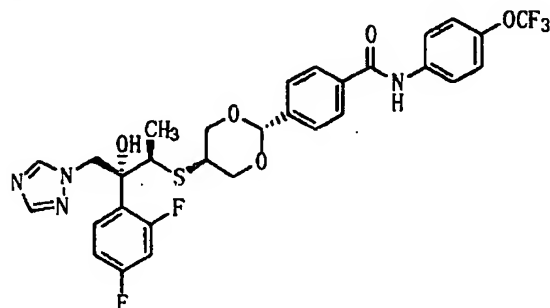
【0297】マスペクトル m/z (FAB) : 635 (M^+ + 1)。

実施例 12

4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキササン-2-イル]-4'-(トリフルオロメチル)ベンズアニリド (例示化合物 7-1)

【0298】

【化 28】



【0299】(1) 実施例 3-(3) と同様にして、市販のメチル=4-ホルミルベンズアート (525 mg, 3.2 mmol) と、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (1.0 g, 2.8 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸・1水和物 (952 mg, 5.0 mmol) とを反応させ処理することにより、メチル=4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキササン-2-イル]ベンズアートを白色固体として 936 mg (収率 67%) 得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色プリズム状結晶を得た。

【0300】融点 114°C。

【0301】NMR スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.21 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.75 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.77 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.41 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.53 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.84 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.03 (1H, s), 5.06 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.52 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.57 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.79 (2H, s), 8.06 (2H, d, $J=8$ Hz)。

【0302】IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3421, 1722, 1279, 1139。

【0303】マスペクトル m/z (FAB) : 506 (M^+ + 1)。

【0304】元素分析値： $C_{24}H_{25}F_2N_3O_5S$ として計算値：C, 57.02; H, 4.99; N, 8.31; F, 7.52。分析値：C, 57.03; H, 5.10; N, 8.32; F, 7.62。

【0305】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -81° ($c=0.56$, $CHCl_3$)。

(2) 実施例3-(4)と同様にして、市販の4-(トリフルオロメトキシ)アニリン(123 mg, 0.69 mmol)と、トリメチルアルミニウム(0.64 ml, 1.07M n-ヘキサン溶液、0.69 mmol)及び(1)で得たメチル=4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]ベンゾアート(100mg, 0.20 mmol)とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物122 mg (収率 95 %)を白色固体として得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

【0306】融点 $180^\circ C$ 。

【0307】NMR スペクトル (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.78 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.42 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.54 (1H, dd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.04 (1H, s), 5.06 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.53 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.22 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.3-7.5 (1H, m), 7.61 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.79 (2H, s), 7.87 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.97 (1H, bs)。

【0308】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3390, 1656, 1511, 1265, 1140。

【0309】マスペクトル m/z (FAB) : 651 ($M^+ + 1$)。

【0310】元素分析値： $C_{30}H_{27}F_5N_4O_5S$ として計算値：C, 55.38; H, 4.18; N, 8.61; F, 14.60。分析値：C, 55.35; H, 4.13; N, 8.52; F, 14.32。

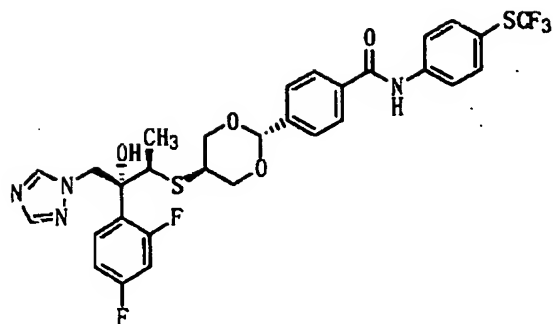
【0311】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -60° ($c=0.55$, $CHCl_3$)。

実施例13

4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-4'-(トリフルオロメチルチオ)ベンズアニリド(例示化合物8-1)

【0312】

【化29】



【0313】実施例3-(4)と同様にして、市販の4-(トリフルオロメチルチオ)アニリン(230 mg, 1.2 mmol)と、トリメチルアルミニウム(1.1 ml, 1.07M n-ヘキサン溶液、1.2 mmol)及び実施例12-(1)で得たメチル=4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]ベンゾアート(150mg, 0.30 mmol)とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物184 mg (収率 93 %)を無色油状物として得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

【0314】融点 $95^\circ C$ 。

【0315】NMR スペクトル (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.79 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.42 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.55 (1H, dd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=1$ Hz), 5.06 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.55 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.64 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.74 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.80 (2H, s), 7.87 (1H, bs), 7.89 (2H, d, $J=8$ Hz)。

【0316】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3320, 1667, 1527, 1139, 1122。

【0317】マスペクトル m/z (FAB) : 667 ($M^+ + 1$)。

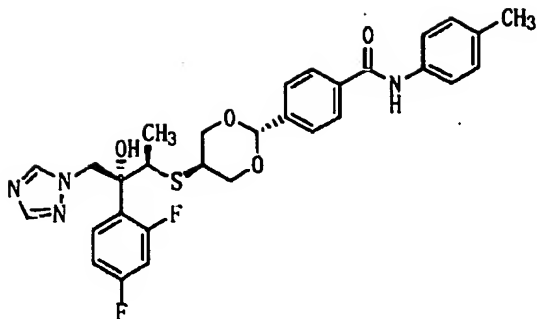
【0318】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -64° ($c=0.54$, $CHCl_3$)。

実施例14

4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-4'-メチルベンズアニリド(例示化合物9-1)

【0319】

【化30】



【0320】実施例3-(4)と同様にして、市販のp-トルイジン (128 mg, 1.2 mmol) と、トリメチルアルミニウム (1.1 ml, 1.07M n-ヘキサン溶液、1.2 mmol) 及び実施例12-(1) で得たメチル=4-[トランス-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンゾアート (150mg, 0.30 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物166 mg (収率 96 %) を薄黄色油状物として得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

【0321】融点101°C。

【0322】NMR スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.21 (3H, d, J=7 Hz), 2.35 (3H, s), 3.36 (1H, q, J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, J=11 Hz), 3.78 (1H, t, J=11 Hz), 4.42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.54 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, s), 5.06 (1H, d, J=14 Hz), 5.54 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.18 (2H, d, J=8 Hz), 7.3-7.4 (1H, m), 7.52 (2H, d, J=8 Hz), 7.61 (2H, d, J=8 Hz), 7.73 (1H, bs), 7.80 (2H, s), 7.88 (2H, d, J=8 Hz)。

【0323】IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3322, 1666, 1515, 1139。

【0324】マスペクトル m/z (FAB) : 581 (M^+ +1)。

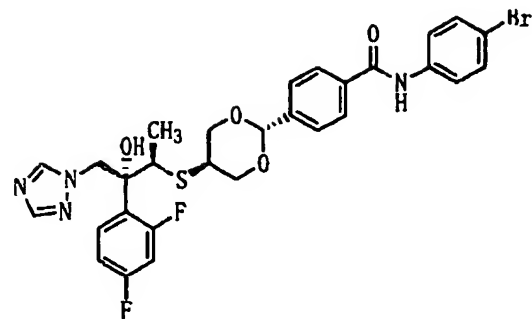
【0325】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -70° (c=0.50, CHCl_3)。

実施例15

4'-ブromo-4-[トランス-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンゾアニリド (例示化合物10-1)

【0326】

【化31】



【0327】実施例3-(4)と同様にして、市販の4-ブromoアニリン (205 mg, 1.2 mmol) と、トリメチルアルミニウム (1.1 ml, 1.07M n-ヘキサン溶液、1.2 mmol) 及び実施例12-(1) で得たメチル=4-[トランス-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンゾアート (150mg, 0.30 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物182 mg (収率 95 %) を白色固体として得た。これを酢酸エチルより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

【0328】融点221°C。

【0329】NMR スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.21 (3H, d, J=7 Hz), 3.36 (1H, q, J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, J=11 Hz), 3.78 (1H, t, J=11 Hz), 4.41 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, d, J=1 Hz), 5.06 (1H, d, J=14 Hz), 5.54 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.49 (2H, d, J=9 Hz), 7.56 (2H, d, J=9 Hz), 7.62 (2H, d, J=9 Hz), 7.76 (1H, bs), 7.80 (2H, s), 7.88 (2H, d, J=9 Hz)。

【0330】IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3399, 1660, 1529, 1139。

【0331】マスペクトル m/z (FAB) : 645 (M^+ +1)。

【0332】元素分析値: $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ として計算値: C, 53.96; H, 4.22; N, 8.68; F, 5.89。分析値: C, 53.86; H, 4.32; N, 8.55; F, 5.98。

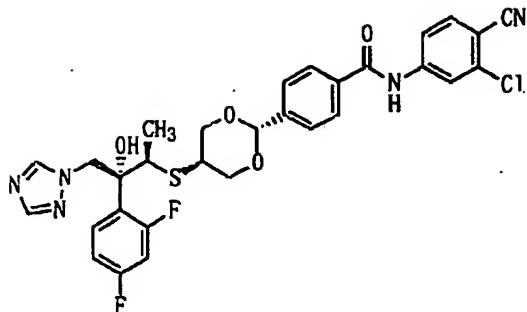
【0333】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -66° (c=0.64, CHCl_3)。

実施例16

3'-クロロ-4'-シアノ-4-[トランス-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンゾアニリド (例示化合物11-1)

【0334】

【化32】



【0335】実施例3-(4)と同様にして、市販の4-アミノ-2-クロロベンズニトリル (182 mg, 1.2 mmol) と、トリメチルアルミニウム (1.1 ml, 1.07M n-ヘキサン溶液、1.2 mmol) 及び実施例12-(1) で得たメチル=4-[トランス-5-[[(1R, 2R) -2-(2, 4-ジフルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] -1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンゾアート (150mg, 0.30 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物167 mg (収率 90%) を無色油状物として得た。これを酢酸エチル-イソプロピルエーテルより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

【0336】融点115℃。

【0337】NMR スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.21 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.78 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.42 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.55 (1H, dd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=1$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.54 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.2-7.4 (1H, m), 7.6-7.7 (4H, m), 7.80 (2H, s), 7.88 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.98 (1H, bs), 8.02 (1H, d, $J=2$ Hz)。

【0338】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3426, 2229, 1685, 1503, 1139, 1077。

【0339】マスペクトル m/z (FAB) : 626 (M^+ +1)。

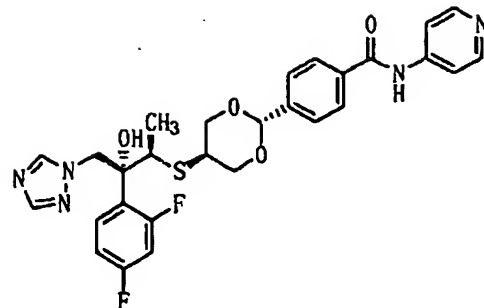
【0340】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -59° ($c=0.55$, CHCl_3)。

実施例17

4-[トランス-5-[[(1R, 2R) -2-(2, 4-ジフルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] -1, 3-ジオキサン-2-イル] -N-(4-ピリジル) ベンズアミド及びそのシス異性体 (例示化合物12-1)

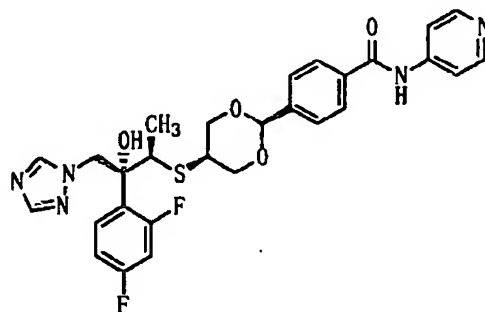
【0341】

【化33】



【0342】

【化34】



【0343】(1) 実施例1-(1)と同様にして、市販の4-アミノピリジン (159 mg, 1.7 mmol) と、トリエチルアミン (0.38 ml, 2.7 mmol) 及び4-ホルミルベンズイル=クロリド (400 mg, 2.4 mmol) とを反応させ、処理することにより得られた結晶性の残留物を、テトラヒドロフラン-ヘキサン混合溶媒より再結晶し、4-ホルミル-N-(4-ピリジル) ベンズアミド214 mg (収率 56%) を白色粉状結晶として得た。

【0344】融点161℃。

【0345】NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7.79 (2H, d, $J=6$ Hz), 8.08 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.15 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.51 (2H, d, $J=6$ Hz), 10.13 (1H, s), 10.81 (1H, s)。

【0346】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3234, 1700, 1596, 1512, 1330。

【0347】マスペクトル m/z (EI) : 226 (M^+), 133 (100%)。

(2) 実施例3-(3)と同様にして、(1)で得た4-ホルミル-N-(4-ピリジル) ベンズアミド (200 mg, 0.88 mmol) と、(2R, 3R) -2-(2, 4-ジフルオロフェニル) -3-[[1-(ヒドロキシメチル) -2-ヒドロキシエチル] チオ] -1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -2-ブタノール (318 mg, 0.88 mmol) 及びp-トルエンスルホン酸・1水和物 (469 mg, 2.5 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物であるトランス異性体を白色固体として187 mg (収率37%)、シス異性体を無色油状物として86 mg (収率17%) 得た。トランス異性体は酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

トランス異性体

融点133°C。

【0348】NMR スペクトル (400MHz, CD_3OD) δ ppm : 1.20 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.3-3.5 (1H, m), 3.62 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.82 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.82 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.4-4.5 (2H, m), 4.92 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.06 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.63 (1H, s), 6.7-7.0 (2H, m), 7.2-7.4 (1H, m), 7.64 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.84 (2H, d, $J=7$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.44 (2H, d, $J=7$ Hz)。

【0349】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3414, 1684, 1593, 1139。

【0350】マスペクトル m/z (FAB) : 568 (M^+ +1)。

【0351】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -42° ($c=0.45$, CH_3OH)。

シス異性体

NMR スペクトル (400MHz, CD_3OD) δ ppm : 1.20 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.12 (1H, s), 3.65 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.3-4.6 (4H, m), 4.93 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.17 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.72 (1H, s), 6.7-7.0 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.67 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.84 (2H, d, $J=7$ Hz), 7.96 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.25 (1H, s), 8.44 (2H, d, $J=7$ Hz)。

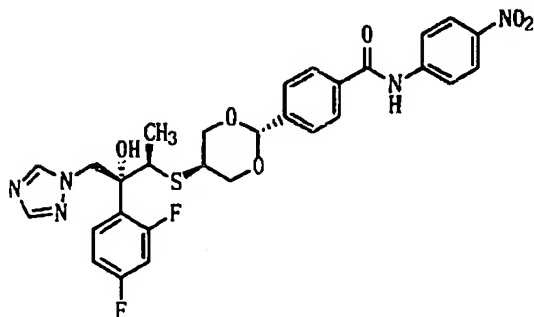
【0352】マスペクトル m/z (FAB) : 568 (M^+ +1)。

実施例18

4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-4'-ニトロベンズアミド (例示化合物13-1)

【0353】

【化35】



【0354】実施例3-(4)と同様にして、市販の4-ニトロアニリン (165 mg, 1.2 mmol) と、トリメチルアルミニウム (1.1 ml, 1.07M n -ヘキサン溶液、1.2 mmol) 及び実施例12-(1) で得たメチル=4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]ベンゾア

ート (150mg, 0.30 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物169 mg (収率 93 %) を薄オレンジ色固体として得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、薄黄色綿状結晶を得た。

【0355】融点189°C。

【0356】NMR スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.37 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.79 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.42 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.55 (1H, dd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.55 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.65 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.80 (2H, s), 7.86 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.90 (2H, d, $J=9$ Hz), 8.09 (1H, bs), 8.27 (2H, d, $J=9$ Hz)。

【0357】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3397, 1681, 1501, 1140。

【0358】マスペクトル m/z (FAB) : 612 (M^+ +1)。

【0359】元素分析値: $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ として計算値: C, 56.95; H, 4.45; N, 11.45; F, 6.21。分析値: C, 57.24; H, 4.25; N, 11.32; F, 6.13。

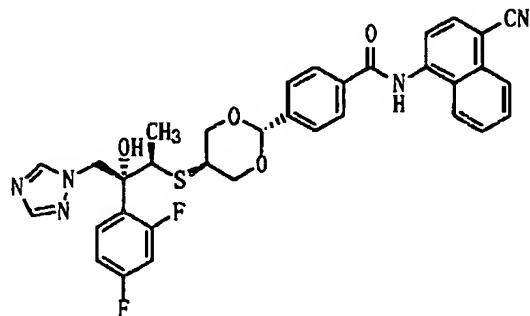
【0360】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -62° ($c=0.51$, CHCl_3)。

実施例19

N-(4-シアノ-1-ナフチル)-4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]ベンズアミド (例示化合物38-1)

【0361】

【化36】



【0362】実施例3-(4)と同様にして、市販の4-アミノ-1-ナフタレンカルボニトリル (200 mg, 1.2 mmol) と、トリメチルアルミニウム (1.1 ml, 1.07M n -ヘキサン溶液、1.2 mmol) 及び実施例12-(1) で得たメチル=4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]ベンゾア

応させ、処理することにより、標記目的化合物73 mg (収率 38 %) を薄黄色油状物として得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

【0363】融点109°C。

【0364】NMR スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.37 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.78 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.81 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.44 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.06 (1H, s), 5.06 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.58 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.2-7.5 (1H, m), 7.70 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.80 (2H, s), 7.6-7.8 (2H, m), 7.9-8.1 (2H, m), 8.00 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.46 (1H, bs)。

【0365】IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3409, 221, 1662, 1528, 1139。

【0366】マスペクトル m/z (FAB) : 642 ($M^+ + 1$)。

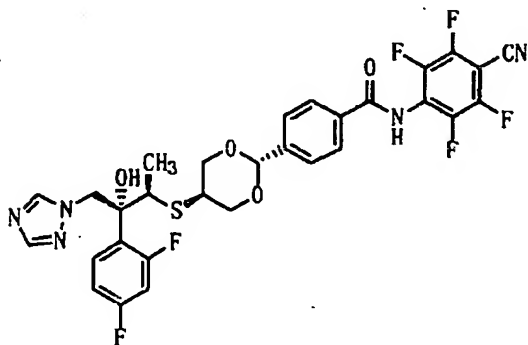
【0367】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -62° ($c=0.58$, CHCl_3)。

実施例20

4'-シアノ-4-[トランス-5-[[(1R, 2R) -2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-2', 3', 5', 6'-テトラフルオロベンズアニリド (例示化合物14-1)

【0368】

【化37】



【0369】実施例3-(4)と同様にして、市販の4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロベンズニトリル (227 mg, 1.2 mmol) と、トリメチルアルミニウム (1.1 ml, 1.07M n-ヘキサン溶液、1.2 mmol) 及び実施例12-(1) で得たメチル=4-[トランス-5-[[(1R, 2R) -2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]ベンゾアート (150mg, 0.30 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物84 mg (収率 42 %) を無色油状物として得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色粉

状結晶を得た。

【0370】融点182°C。

【0371】NMR スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.79 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.43 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.06 (1H, s), 5.55 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.67 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.80 (2H, s), 7.94 (2H, d, $J=8$ Hz)。

【0372】IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3290, 2245, 1684, 1505, 1140。

【0373】マスペクトル m/z (FAB) : 664 ($M^+ + 1$)。

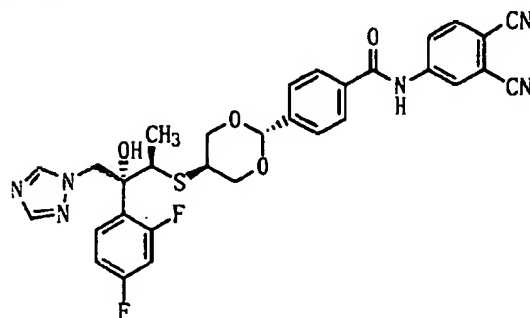
【0374】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -61° ($c=0.49$, CHCl_3)。

実施例21

3', 4'-ジシアノ-4-[トランス-5-[[(1R, 2R) -2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]ベンズアニリド (例示化合物15-1)

【0375】

【化38】



【0376】実施例3-(4)と同様にして、市販の4-アミノフタロニトリル (170 mg, 1.2 mmol) と、トリメチルアルミニウム (1.1 ml, 1.07M n-ヘキサン溶液、1.2 mmol) 及び実施例12-(1) で得たメチル=4-[トランス-5-[[(1R, 2R) -2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]ベンゾアート (150mg, 0.30 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物129 mg (収率 71 %) を黄色油状物として得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、薄黄色粉状結晶を得た。

【0377】融点182°C。

【0378】NMR スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.24 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.79 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.43 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.06 (1H, s), 5.55 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.67 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.80 (2H, s), 7.94 (2H, d, $J=8$ Hz)。

Hz), 4.42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.56 (1H, dd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, d, J=1 Hz), 5.55 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.67 (2H, d, J=8 Hz), 7.80 (2H, s), 7.80 (1H, d, J=8 Hz), 7.89 (2H, d, J=8 Hz), 8.00 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 8.14 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=2 Hz)。

【0379】IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 3341, 2232, 1688, 1139。

【0380】マスペクトル m/z (FAB): 617 (M^+ +1)。

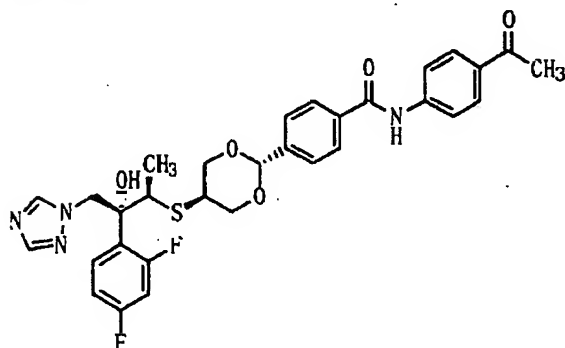
【0381】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -63° ($c=0.60$, CHCl₃)。

実施例22

4'-アセチル-4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサン-2-イル]ベンズアニリド (例示化合物16-1)

【0382】

【化39】



【0383】(1) 実施例1-(1)と同様にして、市販のp-アミノアセトフェノン (309mg, 2.3 mmol) と、トリエチルアミン (0.48 ml, 3.4 mmol) 及び4-ホルミルベンゾイル=クロリド (500 mg, 3.0 mmol) とを反応させ、処理した。得られた結晶性の残留物をテトラヒドロフラン-ヘキサン混合溶媒より再結晶し、4'-アセチル-4-ホルミルベンズアニリド552 mg (収率90%)を薄黄色の粉状結晶として得た。

【0384】融点174℃。

【0385】NMR スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.56 (3H, s), 7.95 (2H, d, J=8 Hz), 8.00 (2H, d, J=8 Hz), 8.07 (2H, d, J=8 Hz), 8.16 (2H, d, J=8 Hz), 10.13 (1H, s), 10.77 (1H, bs)。

【0386】IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 3348, 1703, 1679, 1659, 1529。

【0387】マスペクトル m/z (EI): 267 (M^+), 133 (100%)。

(2) 実施例3-(3)と同様にして、(1)で得た4'-アセチル-4-ホルミルベンズアニリド (200 mg,

0.75 mmol) と、(2R, 3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル]チオ]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (256 mg, 0.71 mmol) 及びp-トルエンスルホン酸・1水和物 (243 mg, 1.3 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物であるトランス異性体を白色固体として280 mg (収率65%)得た。トランス異性体は酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

トランス異性体

融点171℃。

【0388】NMR スペクトル (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.22 (3H, d, J=7 Hz), 2.61 (3H, s), 3.3-3.4 (1H, m), 3.4-3.6 (1H, m), 3.77 (1H, t, J=11 Hz), 3.79 (1H, t, J=11 Hz), 4.42 (1H, m), 4.55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, s), 5.06 (1H, d, J=14 Hz), 5.55 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.64 (2H, d, J=8 Hz), 7.77 (2H, d, J=8 Hz), 7.80 (2H, s), 7.90 (2H, d, J=8 Hz), 7.94 (1H, s), 8.00 (2H, d, J=8 Hz)。

【0389】IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 3347, 1677, 1527, 1139。

【0390】マスペクトル m/z (FAB): 609 (M^+ +1)。

【0391】元素分析値: C₃₁H₃₀F₂N₄O₅Sとして計算値: C, 61.17; H, 4.97; N, 9.21; F, 6.24。分析値: C, 61.24; H, 4.93; N, 9.00; F, 6.20。

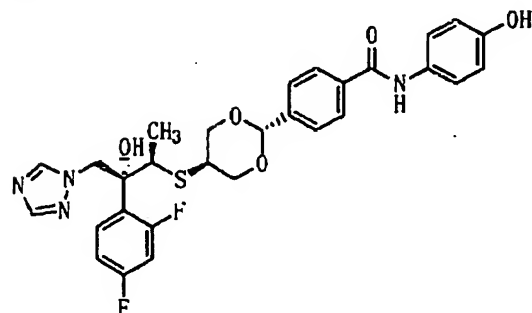
【0392】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -59° ($c=0.54$, CHCl₃)。

実施例23

4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサン-2-イル]-4'-ヒドロキシベンズアニリド (例示化合物27-1)

【0393】

【化40】



【0394】(1) 実施例3-(4)と同様にして、J. Org. Chem., 54(1)巻, 51 頁 (1989年)に記載された4-(α -ブチルジメチルシロキシ)アニリン (266 mg,

1.2 mmol) と、トリメチルアルミニウム (1.1 ml, 1.0 7M n-ヘキサン溶液、1.2 mmol) 及び実施例 12-

(1) で得たメチル=4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンゾアート (150mg, 0.30 mmol) とを反応させ、処理することにより、4'-(t-ブチルジメチルシロキシ)-4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド 182 mg (収率 88%) を無色油状物として得た。

【0395】NMR スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.20 (6H, s), 0.99 (9H, s), 1.21 (3H, d, J=7 Hz), 3.36 (1H, q, J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, J=11 Hz), 3.78 (1H, t, J=11 Hz), 4.42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.54 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, d, J=1 Hz), 5.53 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 6.85 (2H, d, J=8 Hz), 7.2-7.4 (1H, m), 7.48 (2H, d, J=8 Hz), 7.60 (2H, d, J=8 Hz), 7.69 (1H, s), 7.80 (2H, s), 7.87 (2H, d, J=8 Hz)。

【0396】マスマスペクトル m/z (FAB) : 697 (M^+ +1)。(2) (1) で得た 4'-(t-ブチルジメチルシロキシ)-4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド (186 mg, 0.27 mmol) のテトラヒドロフラン (6 ml) 溶液を 0°C に冷却し攪拌した中へ、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド (0.40 ml, 東京化成工業 (株) 製、1 mol/l テトラヒドロフラン溶液、0.40 mmol) を滴下した。混合物を 0°C で 20 分間攪拌した後、0°C で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を除き、得られた結晶性の残留物をテトラヒドロフラン-酢酸エチル混合溶媒より再結晶し、標記目的化合物 136 mg (収率 87%) を白色の粉状結晶として得た。

【0397】融点 254°C。

【0398】NMR スペクトル (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 1.10 (3H, d, J=7 Hz), 3.3-3.5 (1H, m), 3.57 (1H, q, J=7 Hz), 3.76 (1H, t, J=11 Hz), 3.76 (1H, t, J=11 Hz), 4.3-4.5 (2H, m), 4.81 (1H, d, J=14 Hz), 4.90 (1H, d, J=14 Hz), 5.66 (1H, s), 6.01 (1H, s), 6.74 (2H, d, J=9 Hz), 6.9-7.0 (1H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.52 (2H, d, J=9 Hz), 7.54 (2

H, d, J=9 Hz), 7.67 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=9 Hz), 8.27 (1H, s), 9.26 (1H, bs), 10.05 (1H, bs)。

【0399】IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3286, 1652, 1513, 1139。

【0400】マスマスペクトル m/z (FAB) : 583 (M^+ +1)。

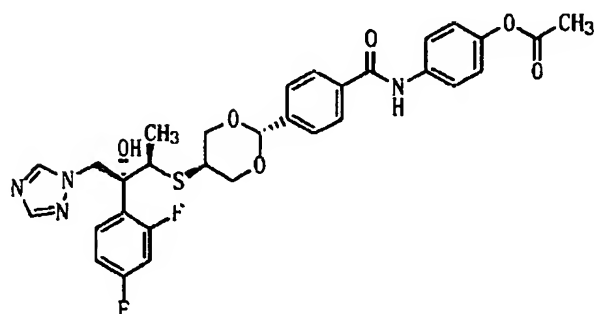
【0401】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -50° (c=0.20, THF)。

実施例 24

4'-アセトキシ-4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル] ベンズアニリド (例示化合物 17-1)

【0402】

【化 41】



【0403】実施例 23-(2) で得た 4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-4'-ヒドロキシベンズアニリド (40 mg, 0.07 mmol) の乾燥ピリジン (3 ml) 溶液を 0°C に冷却し攪拌した中へ、無水酢酸 (1.5 ml) を滴下した。混合物を室温で 1 晩攪拌した後、0°C で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を除き、標記目的化合物 43 mg (収率 100%) を無色油状物として得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

【0404】融点 127°C。

【0405】NMR スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.22 (3H, d, J=7 Hz), 2.31 (3H, s), 3.36 (1H, q, J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, J=11 Hz), 3.78 (1H, t, J=11 Hz), 4.42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, s), 5.06 (1H, d, J=14 Hz), 5.54 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.11 (2H, d, J=8 Hz), 7.3-7.4 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8 Hz), 7.66 (2H, d, J=8 Hz), 7.80 (3H, s), 7.88 (2H, d, J=8 Hz)。

【0406】IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3372, 16

70, 1509, 1139.

【0407】マスペクトル m/z (FAB): 625 (M^+ +1).

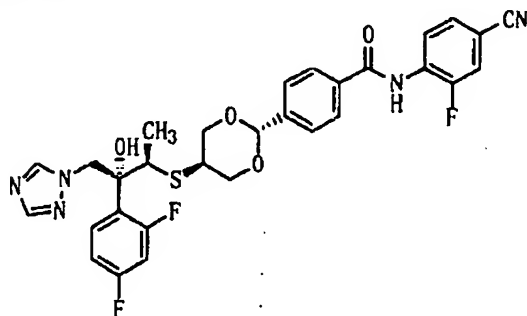
【0408】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -63° ($c=0.55$, CHCl₃).

実施例 25

4'-シアノ-2'-フルオロ-4-[トランス-5-[[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]ベンズアニリド (例示化合物 18-1)

【0409】

【化42】



【0410】(1)市販の3, 4-ジフルオロベンズニトリル (2.0 g, 14.4 mmol) の乾燥ジエチレングリコール=ジメチルエーテル (10ml) 溶液を0°Cに冷却し攪拌した中へ、4-メトキシベンジルアミン (5.6 ml, 43.1 mmol) を滴下した。混合物を120°Cで1時間攪拌した後、室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を除き、得られた結晶性の残留物にヘキサンを加え、3-フルオロ-4-[(4-メトキシベンジル) アミノ]ベンズニトリル 2.26g (収率 61 %) を白色の綿状結晶として得た。

【0411】融点113°C。

【0412】NMR スペクトル (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.81 (3H, s), 4.34 (2H, d, J=6 Hz), 4.77 (1H, bs), 6.65 (1H, t, J=9 Hz), 6.90 (2H, d, J=9 Hz), 7.2-7.3 (4H, m)。

【0413】IRスペクトル ν_{\max} KBr cm⁻¹ : 3376, 2211, 1356, 1248。

【0414】マスペクトル m/z (EI) : 256 (M^+), 121 (100%)。

(2) (1) で得た3-フルオロ-4-[(4-メトキシベンジル) アミノ]ベンズニトリル (1.0 g, 3.9 mmol) の乾燥ジクロロメタン (20 ml) 溶液を0°Cに冷却し攪拌した中へ、トリフルオロ酢酸 (1ml) を滴下した。混合物を室温で1晩攪拌した後、0°Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウム

で乾燥した。減圧下で溶媒を除き、得られた油状の残渣を、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 6) 混合溶媒で溶出して、4-アミノ-3-フルオロベンズニトリル 252 mg (収率 47 %) を薄オレンジ色の固体として得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

【0415】融点84°C。

【0416】NMR スペクトル (400MHz, CDCl₃) δ ppm : 4.23 (2H, bs), 6.76 (1H, t, J=9Hz), 7.2-7.3 (2H, m)。

【0417】IRスペクトル ν_{\max} KBr cm⁻¹ : 3449, 3353, 2224, 1641。

【0418】マスペクトル m/z (EI) : 136 (M^+ , 100 %)。

(3) 実施例 3-(4) と同様にして、(2) で得た4-アミノ-3-フルオロベンズニトリル (129 mg, 0.95 mmol) と、トリメチルアルミニウム (0.89 ml, 1.07 mmol) 及び実施例 12-(1) で得たメチル=4-[トランス-5-[[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]ベンズアミド (120mg, 0.24 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物 134 mg (収率 92 %) を白色固体として得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

【0419】融点136°C。

【0420】NMR スペクトル (500MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.22 (3H, d, J=7 Hz), 3.36 (1H, q, J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, J=11 Hz), 3.79 (1H, t, J=11 Hz), 4.42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.55 (1H, dd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, s), 5.55 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=12 Hz), 7.53 (1H, d, J=8 Hz), 7.66 (2H, d, J=8 Hz), 7.79 (2H, s), 7.91 (2H, d, J=8 Hz), 8.22 (1H, bd, J=4 Hz), 8.73 (1H, t, J=8 Hz)。

【0421】IRスペクトル ν_{\max} KBr cm⁻¹ : 3435, 2232, 1686, 1520, 1139。

【0422】マスペクトル m/z (FAB) : 610 (M^+ +1)。

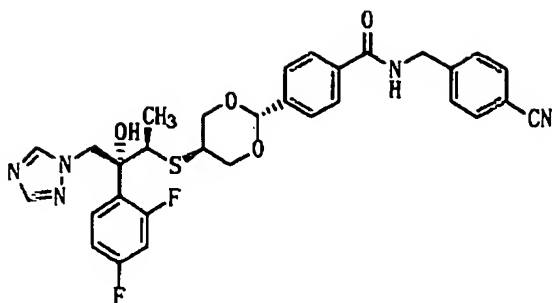
【0423】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -61° ($c=0.57$, CHCl₃)。

実施例 26

N-(4-シアノベンジル)-4-[トランス-5-[[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]ベンズアミド及びそのシス異性体 (例示化合物 19-1)

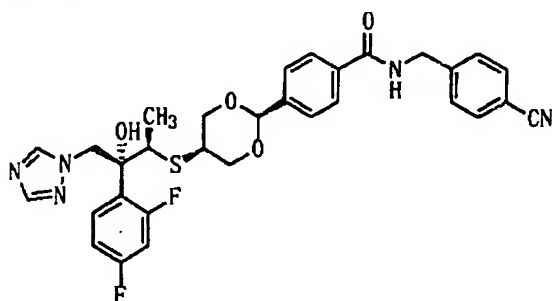
【0424】

【化43】



【0425】

【化44】



【0426】(1) 実施例2-(1)と同様にして、J. Am. Chem. Soc., 81巻, 4328頁(1959年)に記載された4-シアノベンジルアミン(329 mg, 2.5 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.91 ml, 5.2 mmol)、4-ホルミルベンゾイル=クロリド(350 mg, 2.1 mmol)及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン(触媒量)とを反応させ、処理することにより、N-(4-シアノベンジル)-4-ホルミルベンズアミド308 mg(収率56%)を白色の固体として得た。これを酢酸エチルより再結晶し、白色綿状結晶を得た。

【0427】融点170°C。

【0428】NMR スペクトル(270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 4.74 (2H, d, $J=6$ Hz), 6.59 (1H, bs), 7.48 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.99 (2H, d, $J=8$ Hz), 10.10 (1H, s)。

【0429】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3319, 2223, 1706, 1642, 1542。

【0430】マススペクトル m/z (EI) : 264 (M^+), 133 (100%)。

【0431】元素分析値: $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ として計算値: C, 72.72; H, 4.58; N, 10.60。分析値: C, 72.89; H, 4.83; N, 10.51。

(2) 実施例1-(2)と同様にして、(1)で得たN-(4-シアノベンジル)-4-ホルミルベンズアミド(200 mg, 0.76 mmol)と、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-

ブタノール(237 mg, 0.66 mmol)及びp-トルエンスルホン酸・1水和物(151 mg, 0.79 mmol)とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物であるトランス異性体を白色固体として137 mg(収率34%)、シス異性体を白色固体として82 mg(収率21%)得た。トランス異性体はテトラヒドロフラン-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。シス異性体は酢酸エチルより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

トランス異性体

融点188°C。

【0432】NMR スペクトル(270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.21 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.75 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.77 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.40 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.53 (1H, dd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.72 (2H, d, $J=6$ Hz), 4.84 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.04 (1H, s), 5.05 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.52 (1H, s), 6.51 (1H, bt), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.46 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.59 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.79 (2H, s), 7.82 (2H, d, $J=8$ Hz)。

【0433】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3302, 2229, 1636, 1541, 1139。

【0434】マススペクトル m/z (FAB) : 606 ($M^+ + 1$)。

【0435】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -64° ($c=0.50$, CHCl_3)。

シス異性体

融点171°C。

【0436】NMR スペクトル(270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.20 (1H, t, $J=2$ Hz), 3.43 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.2-4.5 (4H, m), 4.71 (2H, d, $J=6$ Hz), 4.86 (1H, d, $J=14$ Hz), 4.95 (1H, s), 5.15 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.64 (1H, s), 6.52 (1H, bt, $J=6$ Hz), 6.6-6.9 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.45 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.62 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.64 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.78 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.83 (1H, s)。

【0437】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3283, 2229, 1634, 1543, 1135。

【0438】マススペクトル m/z (FAB) : 606 ($M^+ + 1$)。

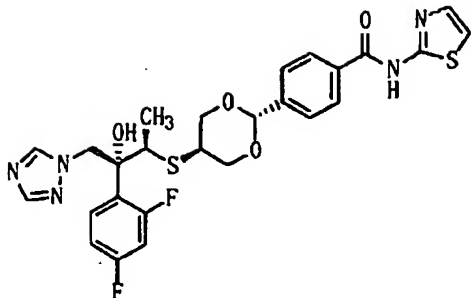
【0439】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -75° ($c=0.53$, CHCl_3)。

実施例27

4-[トランス-5-[[[1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサソ-2-イル]-N-(2-チアゾリル)ベンズアミド及びそのシス異性体(例示化合物20-1)

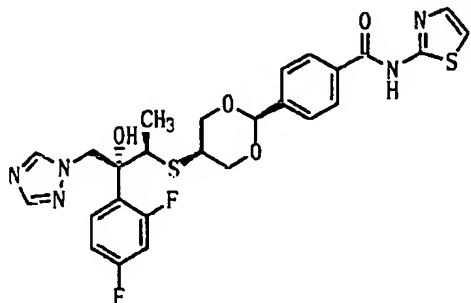
【0440】

【化45】



【0441】

【化46】



【0442】(1) 実施例2-(1)と同様にして、市販の2-アミノチアゾール(333 mg, 3.3 mmol)と、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(1.21 ml, 7.0 mmol)、4-ホルミルベンズイル=クロリド(468 mg, 2.8 mmol)及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン(触媒量)とを反応させ、処理することにより、4-ホルミル-N-(2-チアゾリル)ベンズアミド355 mg(収率 55%)を薄黄色の固体として得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、薄黄色粉状結晶を得た。

【0443】熔点 189°C 。

[O 4 4 4] NMR スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm
: 7.02 (1H, d, $J=4$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=4$ Hz), 8.05
(2H, d, $J=8$ Hz), 8.17 (2H, d, $J=8$ Hz), 10.15 (1H,
s), 11.92 (1H, bs)。

【0445】IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 3149, 1691, 1671, 1549.

【0446】マスペクトル m/z (EI): 232 (M^+), 133 (100%)。

(2) 実施例1-(2)と同様にして、(1)で得た4-ホルミル-N-(2-チアゾリニル)ベンズアミド(200 mg, 0.86 mmol)と、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル] チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(270 mg, 0.75 mmol)及びp-トルエンスルホン酸・1水和物(357 mg, 1.88 mmol)とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物であるトランス異性体を白色油状物として64 mg(収率15%)、シス異性体を無色油状物として29 mg(収率7%)得た。トラ

ンス異性体はテトラヒドロフラン-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

トランス異性体

熔点108℃。

【0447】NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.77 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.79 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.43 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.05 (1H, s), 5.05 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.56 (1H, s), 6.7-6.8 (3H, m), 7.01 (1H, d, $J=4$ Hz), 7.2-7.4 (1H, m), 7.31 (1H, d, $J=4$ Hz), 7.66 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.80 (2H, s), 8.00 (2H, d, $J=8$ Hz)。

【0448】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3409, 1672, 1543, 1139.

【0449】マスペクトル m/z (FAB): 574 ($M^+ + 1$)。

【0450】比旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -30^{\circ}$ ($c=0.09$, MeOH)。

シス異性体

熔点171℃。

【 〇 4 5 1 】 NMR スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm :
1.23 (3H, d, J=7 Hz), 3.22 (1H, t, J=2 Hz), 3.47 (1
H, q, J=7 Hz), 4.2-4.5 (4H, m), 4.87 (1H, d, J=14
Hz), 4.99 (1H, s), 5.16 (1H, d, J=14 Hz), 5.68 (1H,
s), 6.6-6.8 (3H, m), 7.00 (1H, d, J=4 Hz), 7.30
(1H, d, J=4 Hz), 7.3-7.5 (1H, m), 7.69 (2H, d, J=8
Hz), 7.78 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.01 (2H, d, J=8
Hz)。

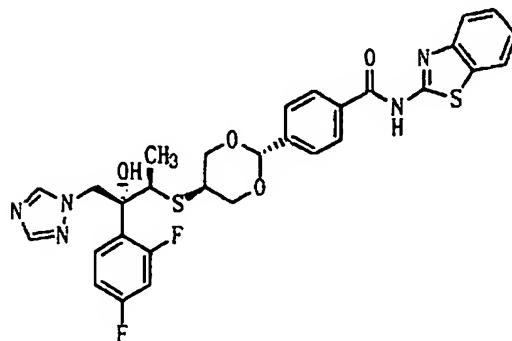
【0452】マスペクトル m/z (FAB): 574 ($M^+ + 1$)。

实施例 28

N-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサソ-2-イル]ベンズアミド及びそのシス異性体(例示化合物39-1)

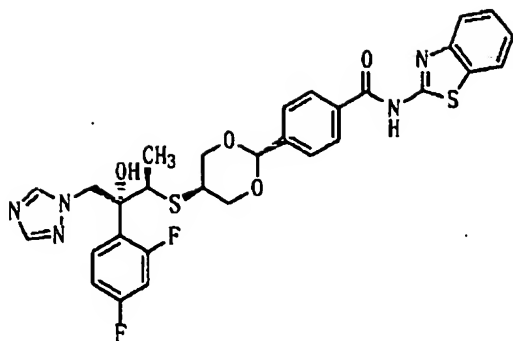
【0453】

【化47】



【0454】

【化48】



【0455】実施例1-(1)と同様にして、市販の2-アミノベンゾチアゾール (416 mg, 2.8 mmol) とトリエチルアミン (0.62 ml, 4.4 mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (6 ml) に溶かし、0°C にて攪拌した中へ、4-ホルミルベンゾイル=クロリド (561 mg, 3.33 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (6 ml) 溶液を滴下した。混合物を0°C にて2時間攪拌した後、氷浴中で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を除き、得られた結晶性の残留物を酢酸エチルより再結晶し、薄黄色粉状結晶 346 mg を得た。実施例3-(3)と同様にして、その薄黄色粉状結晶 300 mg と、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (258 mg, 0.72 mmol) 及びp-トルエンスルホン酸・1水和物 (685 mg, 3.6 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物であるトランス異性体は無色油状物として141 mg (収率31%)、シス異性体は無色油状物として63 mg (収率14%) 得た。トランス異性体は酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

トランス異性体

融点107°C。

【0456】NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.79 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.42 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.55 (1H, dd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.06 (1H, s), 5.55 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.2-7.5 (3H, m), 7.67 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.80 (2H, s), 7.86 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.01 (2H, d, $J=8$ Hz), 9.98 (1H, bs)。

【0457】IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3409, 1678, 1539, 1139。

【0458】マスペクトル m/z (FAB) : 624 (M^+ +1)。

【0459】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -64° ($c=0.59$, CHCl_3)。

シス異性体

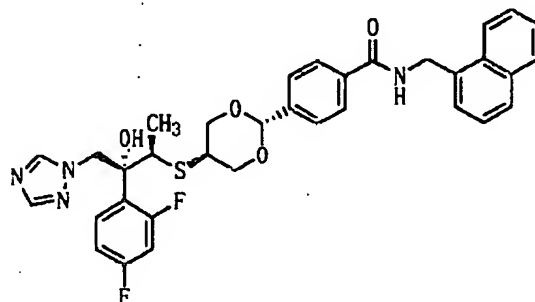
NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.23 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.23 (1H, t, $J=2$ Hz), 3.44 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.2-4.5 (4H, m), 4.87 (1H, d, $J=14$ Hz), 4.98 (1H, s), 5.15 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.67 (1H, s), 6.6-6.8 (2H, m), 7.2-7.5 (3H, m), 7.70 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.01 (2H, d, $J=8$ Hz), 9.97 (1H, bs)。

【0460】マスペクトル m/z (FAB) : 624 (M^+ +1)。
実施例29

4-[トランス-5-[[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサソ-2-イル]-N-[(1-ナフチル)メチル]ベンズアミド (例示化合物21-1)

【0461】

【化49】



【0462】実施例3-(4)と同様にして、市販の1-ナフタレンメチルアミン (187 mg, 1.2 mmol) と、トリメチルアルミニウム (1.1 ml, 1.07M n-ヘキサン溶液, 1.2 mmol) 及び実施例12-(1) で得たメチル=4-[トランス-5-[[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサソ-2-イル]ベンゾアート (150mg, 0.30 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物170 mg (収率 91%) を白色固体として得た。これをジクロロメタン-ヘキサンより再結晶し、白色粉状結晶を得た。

【0463】融点97°C。

【0464】NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.19 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.34 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.73 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.75 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.38 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.83 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.02 (1H, s), 5.03 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.10 (2H, d, $J=5$ Hz), 5.48 (1H, s), 6.32 (1H, bt, $J=5$ Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 7.2-7.4 (1H, m), 7.4-7.6 (6H, m), 7.7-7.8 (4H, m), 7.8-8.0 (2H, m), 8.0-8.2 (1H, m)。

【0465】IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 3328, 1646, 1539, 1139.

【0466】マスペクトル m/z (FAB): 631 ($M^+ + 1$).

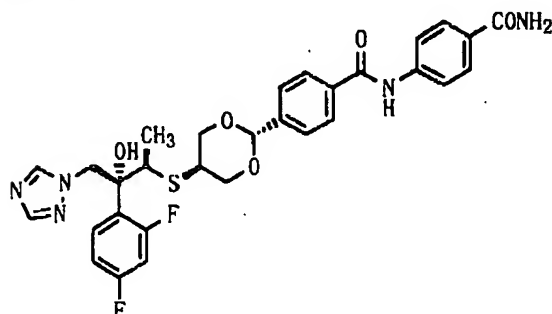
【0467】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -61° ($c=0.59$, CHCl₃).

実施例30

4'-カルバモイル-4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサン-2-イル]ベンズアニリド (例示化合物24-1)

【0468】

【化50】



【0469】実施例3-(4)と同様にして、市販のp-アミノベンズアミド (162 mg, 1.2 mmol) と、トリメチルアルミニウム (2.2 ml, 1.07M n-ヘキサン溶液、2.4 mmol) 及び実施例12-(1) で得たメチル-4-[トランス-5-[[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキサン-2-イル]ベンゾアート (150mg, 0.30 mmol) とを反応させ、処理することにより、標記目的化合物66 mg (収率 37%) を白色固体として得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、薄オレンジ色粉状結晶を得た。

【0470】融点230°C.

【0471】NMR スペクトル (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.11 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.3-3.5 (1H, m), 3.58 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.77 (2H, t, $J=11$ Hz), 4.3-4.5 (2H, m), 4.81 (1H, d, $J=14$ Hz), 4.91 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.67 (1H, s), 6.02 (1H, s), 6.9-7.0 (1H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.58 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.8-7.9 (5H, m), 8.00 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.27 (1H, s), 10.48 (1H, s).

【0472】IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 3386, 16

59, 1526, 1139.

【0473】マスペクトル m/z (FAB): 610 ($M^+ + 1$).

【0474】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -40° ($c=0.18$, MeOH).

試験例1

In vitro 抗真菌活性

化合物の抗真菌活性は、次の方法で測定した最少発育阻止濃度(MIC)によって評価した。

【0475】使用した液体培地: *Candida albicans* 及び *Aspergillus fumigatus* については、0.165M 3-(モルホリノ)プロパンスルホン酸緩衝RPMI1640培地 (指示薬なし、pH 7.0) を使用した。*Cryptococcus neoformans* については、0.165M 3-(モルホリノ)プロパンスルホン酸緩衝Yeast Nitrogen Base (pH 7.0) を使用した。

【0476】接種菌液の調製方法: *Candida albicans* 及び *Cryptococcus neoformans* は、被検菌液をSabouraud寒天培地上で培養 (35°C, 48時間) し、直径1 mmのコロニーおよそ5個を生理食塩水に懸濁し、懸濁液の透過度をMcFarland 0.5に調製し、*Candida albicans* についてはこれを培地で1000倍希釈したものを、*Cryptococcus neoformans* についてはこれを100倍希釈したものを接種菌液とした。*Aspergillus fumigatus* は、被検菌株をPotato dextrose agar上で培養 (35°C, 5日間) し、培地上の胞子を0.05% Tween 80添加生理食塩水で集め、血球計数盤で胞子数が 2.5×10^7 /mlになるように調製し、これを培地で1000倍希釈したものを接種菌液とした。

【0477】薬剤液の調製方法: 薬剤は100%ジメチルスルホキシドに溶解し、100%ジメチルスルホキシドで2倍段階希釈した薬剤系列を調製し、ジメチルスルホキシドの最終濃度が1%を超えないように培地で希釈した。

【0478】試験方法: 96穴マイクロプレート各ウェルに薬剤液を100 μ l ずつ分注した。次に、各ウェルに接種菌液を80 μ l, Alamar blue 液を20 μ l 加えて混合し、35°C (*Aspergillus fumigatus* については30°C) で培養した。判定は、570 nmにおける発育コントロールの吸光度が0.6以上になった時点で行なった。薬剤無添加コントロールに対して80%発育阻害する薬剤の最少濃度 (IC_{80}) をMICとした。

【0479】化合物のMIC値が小さいほど抗真菌活性は強い。

【0480】本発明の化合物(1)と特開平8-333350号公報の実施例40の化合物(比較化合物(A))を比較した結果を表2に示す。

表2 In vitro 抗真菌活性

化合物 ¹⁾	MIC値 (μ g/ml)		
	<i>Candida</i>	<i>Cryptococcus</i>	<i>Aspergillus</i>

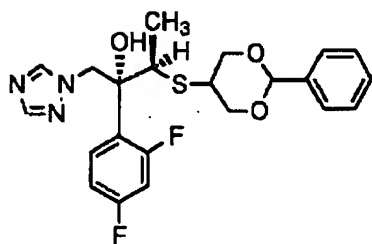
	albicans SANK 51486	neoformans TIMM 1855	fumigatus SANK 10569
実施例1	0.016	0.063	0.125
実施例3	≤0.008	0.063	0.063
実施例9	≤0.008	0.25	2
実施例23	0.016	0.25	0.5
実施例26	0.016	0.25	0.25
.....			
比較化合物 (A) ²⁾	0.063	0.25	4

1) ジオキサン環上の置換基の配置はトランス。

2) 比較化合物 (A) は、以下の式で表される。

【0481】

【化51】



実施例1の化合物

ラクトース

セルロース

ステアリン酸マグネシウム

100 mg

150 mg

50 mg

6 mg

306mg

製剤例2

ソフトカプセル剤

消化性油状物、例えば、大豆油、綿実油又はオリーブ油
中に入れた、実施例1の化合物の混合物を調製し、正置
換ポンプでゼラチン中に注入して、100 mgの活性成分を
含有するソフトカプセルを得て、洗浄後、乾燥する。製

実施例1の化合物

コロイド性二酸化珪素

ステアリン酸マグネシウム

微結晶性セルロース

デンプン

ラクトース

剤例3

錠剤

下記処方の粉末を混合し、トウモロコシデンプン糊を用
いて湿式造粒、乾燥した後、打錠機により打錠して、一
錠490mgの錠剤とする。

【0484】

100 mg

0.2 mg

5 mg

275 mg

11 mg

98.8 mg

490mg

尚、所望により、剤皮を塗布することができる。

【0485】

【発明の効果】本発明の化合物 (I) 及びその薬理上許

容されるプロドラッグ並びにそれらの薬理上許容される
塩は、優れた抗真菌活性を示すため、真菌感染症の治療
剤及び予防剤として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

(参考)

A 6 1 P 31/10

A 6 1 P 31/10

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 405/12

405/14

405/14

417/14

417/14

// C 0 7 M 7:00

C 0 7 M 7:00

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB03 BB08 BB09

CC82 DD41 DD62

4C086 AA01 AA02 AA03 BA14 BC17

BC60 BC82 BC84 GA10 GA16

MA01 MA04 NA14 NA15 ZB35